Série A N° 4478
N° d'Ordre 5326

THÈSES

PRESENTEES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ES SCIENCES

par

François-Xavier JARREAU

1re THESE - SYNTHESES D'ALCALOIDES STEROIDIQUES DU GROUPE DE LA CONANINE

2e THESE - PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Soutenues le 3 avril 1965 devant la Commission d'examen.

MM. PREVOST Président
JANOT
FETIZON } Examinateurs.

Série A N° 4478
N° d'Ordre 5326

THÈSES

PRESENTEES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ES SCIENCES

par

François-Xavier JARREAU

1re THESE - SYNTHESES D'ALCALOIDES STEROIDIQUES DU GROUPE DE LA CONANINE

2e THESE - PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Soutenues le 3 avril 1965 devant la Commission d'examen.

MM. PREVOST Président
JANOT
FETIZON } Examinateurs.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

Doyen... M. ZAMANSKY

PROFESSEURS

BRELOT	T	Analyse supérieure
PRENANT	T	Anatomie et histologie comparée
GRASSE	T	Evolution des êtres organisés
PREVOST	T	Chimie organique
WYART	T	Minéralographie
TEISSIER	T	Zoologie
MANGENOT	T	Biologie végé (Orsay)
AUGER	T	Physique quantique et relativité
MONNIER	T	Physiologie générale
PIVETEAU	T	Paléontologie
ROCARD	T	Physique ENS
CARTAN	T	Mathématiques ENS
LAFITTE	T	Chimie générale
N	T	Géométrie supérieure
COULOMB	T	Physique du globe
Mle COUSIN	T	Biologie animale SPCN
CHRETIEN	T	Chimie minérale
BOCQUET	T	Zoologie
KASTLER	T	Physique ENS
EPHRUSSI	T	Génétique
RIVIERE	T	Géologie SPCN & sédiment (Orsay)
GAUTHERET	T	Biologie végétale PCB
LUCAS R	T	Recherches physiques
THOMAS A	T	Biologie cellulaire
ARNULF	T	Optique appliquée
MORAND	T	Physique enseignement
SOLEILLET	T	Physique PCB
FORTIER	T	Mécanique exp. des fluides
DRACH	T	Zoologie
QUENEY	T	Météo & dynamique atmos
GALLIEN	T	Embryologie
EICHORN	T	Botanique
DE CUGNAC	T	Biologie végétale SPCN
Mle CAUCHOIS	T	Chimie physique
THELLIER	T	Physique du globe
L'HERITIER	T	Biologie générale Orsay
GRIVET	T	Radioélectricité Orsay
PONCIN	T	Mécanique générale
DU BREUIL	T	Arith & Théorie des nombres
QUELET	T	Chimie organique
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire
CUVILLIER	T	Micropaléontologie
JUNG	T	Géologie
TRILLAT	T	Microscopie et diffrac-élec
WIEMANN	T	Chimie organ. & structurale
JACQUINOT	T	Spectrocospie et physique céleste (Orsay)
VASSY	T	Physique de l'atmosphère
DESTOUCHES	T	Théorie physique
AMIEL	T	Chimie générale
HOCART	T	Minérall & cristal
J. P. MATHIEU	T	Physique optique
COUTEAUX	T	Cytologie
MAY	T	Zoologie
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et topologie
FELDMANN	T	Biologie végétale marine
GUINIER	T	Physique des solides (Orsay)
JOST	T	Physiologie comparée
FORTET	T	Calcul des probabilité et physique mathématiques
SCHWARTZ	T	Calcul dif & Intégral
CHOUARD	T	Physiologie végétale
MALAVARD	T	Aviation (technique aéron.)
NORMANT	T	Synthèse organique
BENARD	T	Chimie minérale
BUVAT	T	Botanique ENS
DUGUE	T	Statistique mathématiques
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie
ULRICH	T	Physiologie végé. Appli.
MARECHAL	T	Optique théo. & appliquée
KIRRMANN	T	Théories chimiques
CHADEFAUD	T	Botanique
Mle LE BRETON	T	Physio de la nutrition
LELONG	T	Appli de l'ana. à la géométrie
DEVILLERS	T	Anatomie & histo comparées
EHRESMANN	T	Topologie algébrique
FRANCON	T	Physique SPCN
GLANGEAUD	T	Géogra. phys. & géol.
DODEMENT	T	Mathématiques MGP
PISOT	T	Technique math de la physique
ROCH	T	Géologie
SCHATZMANN	T	Astrophysique
TERMIER	T	Géologie générale
ZAMANSKY	T	Mathématiques générale
LENNUIER	T	Physique MGP
RIZET	T	Génétique Orsay
ROUTHIER	T	Géologie appliquée
Mme TONNELAT	T	Physique théorique
DIXMIER	T	Mathématiques MPC
SOUCHAY	T	Chimie générale
AIGRAIN	T	Electro,techn.géné.
BRUSSET	T	Chimie systématique
M. LEVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
Mme CHAIX	T	Chimie biologique
Mme HUREL PY	T	Biologie végétale PCB
PANNETIER	T	Chimie générale
BRUN	T	Mécanique des fluides I
LEDERER	T	Chimie biologique (Orsay)
Mme DUBREIL	T	Mathématiques (agréga)
Mme LELONG	T	Math II ENS
BELLAIR	T	Géologie SPCN
COTTE	T	Physique électricité
DUBOIS J. E	T	Chimie organique
LAMOTTE	T	Zoologie ENS
MICHEL A.	T	Chimie minérale Orsay
OLMER	T	Energétique générale
ROUAULT	T	Electricité (Orsay)
GAUTHIER	T	Mecanique appliquée
BARCHEWITZ	T	Chimie physique
BROSSEL	T	Physique atomique
BUSER	T	Physiologie comparée
CAMUS	T	Physio. végé.
CASTAING	T	Physique II thermo (Orsay)
CURIEN	T	Minéralo & cristal
MOYSE	T	Physio. végé. (Orsay).
Mme CHARNIAUX-COTTON	T	Evolution des êtres organisés
POSSOMPES	T	Zoologie
PULLMANN	T	Chimie quantique
TEILLAC	T	Physique nuc. et radioactiv. (Orsay)
TONNELAT	T	Bio physico chim (Orsay)
VILLE	T	Econométrie
WILLEMART	T	Chimie PCB
DODE	T	Chimie (Orsay)
FREYMANN	T	Recherches physiques
GUINOCHET	T	Biolo végé SPCN (Orsay)
ROLLET	T	Chimie minérale
Mle JOSIEN	T	Chimie SPCN
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupe
ARNOULT	T	Electronique Orsay
CHAPELLE	T	Physique I (Orsay)
DELANGE	T	Mathématiques I (Orsay)
DENY	T	Mathé. géné. (Orsay)
GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides
LUCAS	T	Géologie
ALLARD	T	Chimie physique
BERTHELOT	T	Physique des particules fondamentales (Orsay)
BRICARD	T	Météor et physique de l'atmosphère
Mme ALBE FESSARD	T	Psycho physio
FRIEDEL	T	Physique des solides (Orsay)
M. JULIA	T	Etudes des moléculaires complexes
LENDER	T	Biologie animal SPCN Orsay
MAGAT	T	Physico chimie des radio éléments
Melle QUINTIN	T	Electrochimie
MONOD	T	Chimie du métabolisme
BENOIT	T	Physio animale Orsay
DE POSEEL	T	Analyse numérique
CHARLOT	T	Chimie analytique
LEMEE	T	Ecologie végétale Orsay
GUERIN	T	Chimie MPC Orsay
CHATELET	T	Chimie PCB
JEAN	T	Physio nucléaire Orsay
MATTLER	T	Physique SPCN
BERGERARD	T	Zoologie Orsay
BERTEIN	T	Electronique Orsay
BOUISSIERES	T	Radiochimie
Mme COUTURE	T	Thermo et méca physique
ELLEMBERGER	T	Géologie des grandes régions du globe (Orsay)
FRANC	T	Biologie animale PCB
SCHNELL		Botanique tropicale
STLKOWSKI	T	Physiologie végétale
ACHER	T	Chimie biologiques
BAUDOIN	T	Biologie animale PCB
BEAUMONT		Biologie animale SPCN
BLAMONT		Géophysique ionosphère
BOUREAU	T	Botanique
CURIE D.		Physique MGP
DURAND DELGA	T	Géologie
FREON	T	Chimie organique Orsay
HELLER	T	Physiologie végétale
TORTRAT	T	Calcul des probabilités
CAILLEUX	T	Géologie SPCN
MAGNAN		Physique électricité
DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire appli à la chimie théo & à la phy nucléaire.
Mle FOURCROY		Biologie végétale SPCN

Mme CHOQUET BRUHAT		Mécanique analytique et méca céleste
Mle VEIL	T	Physiologie générale
LWOFF	T	Microbiologie
SIESTRUNCK	T	Méca phys & experimentale
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay)
BROCHARD	T	Physique PCB (Orsay)
CABANNES	T	Mécanique générale
LESIEUR	T	Math I (Orsay)
MAZET	T	Méca géné (Orsay)
CAIRE		Géogra physique et géo dynamique
COMOLET	T	Méca des fluides
CORABOEUF	T	Physio animale (Orsay)
DELLOUE	T	Physique de l'exosphère
GORENFLOT		Botanique II (Orsay)
HOUILLON		Biologie animale PCB
JULLIEN J		CHIMIE SPCN (Orsay)
MALGRANGE	T	Technique mathé de la phys. (Orsay)
OLIVIER		Antrophologie
NOZERAN	T	Botanique II (Orsay)
BLANC-LAPIERRE	T	Physique ENS (Orsay)
CHEVAUGEON	T	Botanique (Orsay)
KAHANE	T	Mathématiques (Orsay)
SAMUEL	T	Math ENS féminines
KOURGANOFF	T	Astronomie (Orsay)
THIRY	T	Méca céleste
ABELES		Physique SPCN
AMAT	T	Physique PCB
AUBOIN	T	Géologie
Mme BENOIT-GUEUTAL	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
BOUGIS		Biologie marine Villefranche/mer
BRUHAT	T	Math MPC
BRUNN	T	Géologie historique Orsay
CHABRAL	T	Physique MGP (Orsay)
DEHEUVELS	T	Math propé
D'ESPAGNAT	T	Physique théorique (Orsay)
FURON	T	Géologie SPCN
Mme GANS	T	Génétique
GENEVES		Biologie végétale PCB
GUILBERT		Physique CUS Orléans
HUPE	T	Pétrographie
HOLLANDE	T	Bio. géné.
LIONS	T	Analyse numérique
HAITTE	T	Chimie PCB
MEYER		Physique propé
NICOLAS		Géologie appliquée
PANIGEL		Biologie générale
RAVIER		Pétrographie
ROSEAU	T	Méca théorique des fluides
ROUBINE		Electronique
SILBER	T	Chimie PCB
UEBERSFELD	T	Electronique
YVON	T	Théories physiques
HERVE	T	Mathématiques
NERON	T	Math MPC (Orsay)
Mme PECKER WIMEL	T	Astrophysique
BALKANSKY		Physique MPC
LE CORRE	T	Electricité
DELCROIX	T	Physique théorique (Orsay)
GOURDIN	T	Physique théorique (Orsay) des hautes énergies
LEHMANN	T	Phys exp des hautes énergies
NATAF	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
ECHALIER		Biologie animale PCB
BARRAUD		Physiol. cellulaire
LIORET		Physiologie végé Orsay
DARS		Géologie structurale & géol. appli.
CAMEFORT	T	Botanique (agrégation)
VICHNIEWSKY	T	Mécanique industrielle
BLAQUIERE		Electronique (Orsay)
ARNOUS	T	Physique théorique
TATIBOUET		Chimie (CSU Orléans)
MALL	T	Math propé (Orsay)
GAUDEMAR		Chimie propé
PEREZ Y JORBA		Physique Exp des Hautes énergies (Orsay)
DAVID	T	Chimie (agrégation Orsay)
BROUSSE	T	Mécanique théorique
ROSCH	T	Astronomie
GUY	T	Physique expérimentale
LAZARD		Math MPC
MOREL Pierre		Physique MPC
ARSAC		Programmation
LEFEBVRE		Chimie MPC
CHAPEVILLE		Biochimie
BENOIT		Physique CPEM
RIO		Chimie CPEM
JAUZEIN		Géologie ENS
PREVOST Geor		BV CPEM
FAVARD P.		BA CPEM
VILKAS		Chimie CPEM
Mle PICINI		Chimie CPEM
LEQUEUX		Astronomie
COHEN TANNOUDJI		Physique MPC
TAVERNIER		Physique CPEM
Mme ROIZEN		" "
DURAND M.		BA SPCN
PASCAUD		Physiologie
Mme PETIT		BA CPEM
BROUSSE		Géologie Orsay
CAGNIAC		Physique agrégation Orsay
LEBERRE		Zoologie (Orsay)
SCHEFFER		Microbiologie (Orsay)
de GENNES		Physique des solides (Orsay)
RIOU		Physique nuclé exp Orsay
CLAUSER		Chimie biol. Orsay
CHEVALIER		Physio animale Orsay
JANCOVICI		Physique atomique Orsay
FALK-VAIRANT		Physique nucléaire Orsay
FETIZON		Chimie propé Orsay
CERF		Mathématiques Orsay

Secrétaire général..... R. POULAIN

A MONSIEUR CHARLES PREVOST

Professeur de Chimie Organique à
la Faculté des Sciences de Paris,

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

A MONSIEUR MARCEL FETIZON

Maître de Conférence à l'Ecole Polytechnique
Maître de Conférence à la Faculté des Sciences de Paris (Orsay)

qui ont accepté de juger ce travail

En hommage de respectueuse gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546825_0053

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles
du Centre National de la Recherche Scientifique

qui m'a accueilli dans son laboratoire
et m'a prodigué tant de marques d'intérêt

En témoignage de profonde reconnaissance
et de respectueux attachement.

A MONSIEUR ROBERT GOUTAREL

Directeur Scientifique au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui m'a confié le sujet de cette thèse et en
a guidé la réalisation avec une compétence
et une bienveillance incomparables

Hommage d'affectueuse gratitude
et de sincère et profond attachement

A MONSIEUR QUI KHUONG-HUU

Chargé de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui a dirigé ce travail,
m'a fait bénéficier de son expérience
et de son grand sens chimique et m'a
communiqué son enthousiasme

Hommage de profonde reconnaissance
et de sincère amitié.

A MES PARENTS

En témoignage de reconnaissance
et de profonde affection.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

"La chimie organique doit à l'étude des composés définis d'origine naturelle ses fondements, elle lui doit aussi son développement jusqu'à la vulgarisation de la synthèse"

M.-M. JANOT (1)

L'étude des substances naturelles d'origine végétale a, de tous temps, retenu l'attention du pharmacien ; aussi, depuis plus de trente ans, le laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris s'est-il consacré, sous la direction du Professeur M.-M. JANOT, à l'étude des alcaloïdes, en particulier de ceux fournis par la famille des APOCYNACEES.

L'impulsion donnée à ces recherches par M. R. GOUTAREL a permis d'obtenir d'importants résultats, tout d'abord dans l'étude des "plantes à alcaloïdes indoliques", puis, plus récemment, dans celle des "plantes à alcaloïdes stéroïdiques" : en effet, la découverte, en 1958, par M. Q. KHUONG-HUU, de la "Funtumine" (2) a ouvert un nouveau champ d'investigations dont les ressources sont loin d'être épuisées, bien que les structures d'une trentaine d'alcaloïdes nouveaux aient déjà été déterminées.

Ces deux séries de travaux sont actuellement menées parallèlement à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif s/Yvette par deux équipes dirigées, l'une par le Professeur J. LE MEN, l'autre par M. R. GOUTAREL, Directeur Scientifique au Centre National de la Recherche Scientifique.

Dans le cadre de ces recherches systématiques, MM. M.-M. JANOT et R. GOUTAREL ont bien voulu me confier, sous la direction de M. Q. KHUONG-HUU, l'étude chimique d'alcaloïdes précédemment isolés du genre Holarrhena et dont la structure ne paraissait pas avoir été établie avec certitude.

Le plan adopté pour l'exposé de ce travail est le suivant :

A - PARTIE THEORIQUE

AVANT-PROPOS

INTRODUCTION : Généralités sur les alcaloïdes des Holarrhena

SYNTHESE D'AMINO-3βΔ_5 STEROÏDES -

I - Rappel des principales méthodes décrites
II - Synthèse d'amino-3β stéroïdes saturés et introduction ultérieure de la double liaison
III - Synthèse d'amino-3βΔ_5 stéroïdes à partir des tosyloxy-3βΔ_5 stéroïdes

- Action de N_3Li dans le méthanol
  Phénomène i-stéroïde

- Inversion de la configuration des tosyloxy-3βΔ_5 stéroïdes ; rôle des solvants, en particulier : diméthylsulfoxyde
  Synthèses de l'α-conamine et de l'α-conessine

- Conservation de la configuration des tosyloxy-3β Δ_5 stéroïdes - Transposition homoallylique

APPLICATION A LA SYNTHESE D'ALCALOIDES STEROÏDIQUES -

I - Synthèse de la conamine et de la conarrhimine
II - Contribution à la détermination des structures de la conessidine et de la conkurchine

B - PARTIE EXPERIMENTALE

C - CONCLUSION

Mais, je ne saurais commencer cet exposé sans remercier :

- Mlle B. TCHOUBAR, Directeur de Recherche au C.N.R.S., qui m'a fait bénéficier de sa grande compétence dans l'étude des mécanismes de réactions.
- M. X. LUSINCHI, Maître de Recherche au C.N.R.S., qui m'a toujours écouté patiemment et m'a fait profiter de ses innombrables connaissances.
- Le Centre National de la Recherche Scientifique pour la réalisation matérielle de ce travail.
- Le Professeur S. DAVID, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris (Orsay) qui a été mon parrain.
- Le Service de Spectrographie de R.M.N. et, en particulier, Mme L. ALAIS.
- Le Service de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles.
- Le Service de Spectrographie de Masse.
- Le Service de Spectrographie Infra-rouge.

Il m'est agréable également de remercier Mlle M. COLIN et tous les membres du service du Professeur JANOT à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles et du Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris :

- M. A. LE HIR, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.
- M. J. LE MEN, Professeur à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims.
- M. J. POISSON, Maître de conférence à la Faculté de Pharmacie de Paris.

- MM. A. CAVE, F. PUISIEUX, M. PLAT et J. LEVY.

- Mmes et Mlles C. CONREUR, A.M. BUI, J. GARNIER-GOSSET, D. HERLEM-GAULIER, AL HUSSON, C. KAN, F. KHUONG-HUU-LAINE, M. LEMAITRE, M.J. MAGDELEINE, A. MILLIET, L. OLIVIER, et spécialement M. PAIS.

- MM. J.P. ALAZARD, R. BEUGELMANS, A. CAVE, Ph. DEVISSAGUET, H.Ph. HUSSON, M. KOCH, M. LEBOEUF, P. LONGEVIALLE, P. MILLIET, J. PARELLO, A. PICOT, P. POTIER, P. POUSSET, N.D. TAM et spécialement C. MONNERET, X. MONSEUR, M. TRUONG-HO, J. YASSI,

qui, à des titres divers, m'ont aidé et conseillé.

- M. M. GIRARD, Pharmacien-chef de l'Hôpital Lariboisière, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, mon Maître d'Internat.

- M. L. DANIEL, Docteur en Pharmacie, mon Maître de stage,

je leur garde, à tous deux, une grande reconnaissance

INTRODUCTION

LES ALCALOIDES DES HOLARRHENA

On trouvera, dans un ouvrage de N.G. BISSET (3), l'étude botanique des plantes de la famille des APOCYNACEES, renfermant des alcaloïdes. La classification adoptée est celle qui a été établie par le taxonomiste français M. PICHON (4) et qui subdivise cette famille en 3 sous-familles : Cerberoïdées, Echitoïdées, Plumiéroïdées.

La plupart des alcaloïdes stéroïdiques a été isolée de plantes appartenant à la sous-famille des Echitoïdées, les alcaloïdes indoliques l'étant exclusivement des plantes appartenant à la sous-famille des Plumiéroïdées ; C'est pourtant à cette dernière qu'est rattaché le genre Holarrhena, particulièrement riche en alcaloïdes stéroïdiques. Ce genre comprend 7 ou 8 espèces originaires d'Afrique tropicale, de l'Est asiatique et de Java :

Section Euholarrhena :	H. antidysenterica
	H. febrifuga
	H. angustata
	H. crassifolia
	H. mitis
	H. congolensis
Section Alepis :	H. floribunda

ALCALOIDES STEROIDIQUES DES HOLARRHENA

NOM	FORMULE BRUTE	F°	α_D	Références
H. antidysenterica :	Structures dénommées			
Conessine 1	$C_{24}H_{40}N_2$	126°	- 2$CHCl_3$ + 22 EtOH	5b
Conimine 2	$C_{22}H_{36}N_2$	130°	- 30EtOH	
Conessimine 3	$C_{23}H_{38}N_2$	100°	- 22$CHCl_3$	6a, b.
Isoconessimine 4	$C_{23}H_{38}N_2$	92°	+ 30$CHCl_3$	6c
Holarrhimine 10	$C_{21}H_{36}ON_2$	183°	- 14$CHCl_3$	6a, b.
Holarrhidine	$C_{21}H_{36}ON_2$	180-181°	- 23$CHCl_3$	10
Tétraméthyl-holarrhimine, 11	$C_{25}H_{44}ON_2$	233-235°	- 35$CHCl_3$	
Monométhyl-holarrhimine I, 12	$C_{22}H_{38}ON_2$			9c, 10
Monométhyl-holarrhimine II, 13	$C_{22}H_{38}ON_2$	163-164°	- 19$CHCl_3$	
Kurchessine	$C_{24}H_{40}N_2$	132-133°	- 36$CHCl_3$	10
Conkuressine ou α-conessine	$C_{24}H_{40}N_2$	94°	+ 7$CHCl_3$	9d, 10b. c.
épi-hétéroconessine =	bisdiméthylamino-3α, 2α prégnène-5			9d, 10b
Dihydroconessine	$C_{24}H_{42}N_2$			9d
Kurchimine	$C_{22}H_{36}N_2$	104-106°	- 21$CHCl_3$	9d
Holadysine	$C_{22}H_{35}ON$	120°	-199$CHCl_3$	
Holadysamine	$C_{22}H_{35}ON$	173°	- 78$CHCl_3$	
Kurchiphylline	$C_{22}H_{37}O_2N$	184°	-173$CHCl_3$	10bis
Kurchiline	$C_{22}H_{37}O_2N$	218°	+ 46$CHCl_3$	
Kurchiphyllamine	$C_{22}H_{35}O_2N$	160°	-211$CHCl_3$	
Holonamine				9e
	Structures incertaines			
Conarrhimine 5	$C_{21}H_{34}N_2$			6d
Conamine 6	$C_{22}H_{36}N_2$	incertains		6d
Conkurchine 7	$C_{21}H_{32}N_2$	153°	- 67EtOH	7a, 7b
Conessidine 8	$C_{22}H_{34}N_2$	122-124°	- 61$CHCl_3$	7a, 9c
Kurchamine	$C_{22}H_{36}N_2$	115-117°	- 16$CHCl_3$	9c
Kurcholessine	$C_{24}H_{40}O_2N_2$	218-221°	- 4$CHCl_3$	9d
H. febrifuga				
Conessine Nor-bases				12
Holafébrine	$C_{21}H_{35}ON$	177°	-61,5$CHCl_3$	16
H. mitis				
Conessine Nor bases				13
H. congolensis				
Conessine				
Holarrhénine	$C_{24}H_{40}ON_2$	190-193°	+ 9EtOH - 4$CHCl_3$	11
H. floribunda				
Conessine				14, 17
Conessimine				15
Isoconessimine				15
Conkurchine				15
Holarrhénine				15
Holarrhimine				15
Holafrine	$C_{29}H_{46}O_2N_2$	116-117°	+ 19$CHCl_3$	11d
Holarrhétine	$C_{30}H_{48}O_2N_2$	74-75°	- 15$CHCl_3$	11d
Holaphylline	$C_{22}H_{35}ON$	128°	+ 24$CHCl_3$	18a
Holaphyllamine	$C_{21}H_{34}ON$	260°	+ 33$CHCl_3$	18a
Holamine	$C_{21}H_{33}ON$	135-136°	+ 23$CHCl_3$	18b

HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA

L'espèce botanique du genre Holarrhena la plus anciennement étudiée est H. antidysenterica, puisque c'est des écorces de cette plante, ou kurchi, que la conessine 1 a été isolée par HAINES, en 1858 (5). Les recherches sur cette drogue se poursuivent encore aujourd'hui ; les plus importants travaux peuvent être résumés ainsi :

Travaux de SIDDIQUI (6) : La séparation de nouvelles bases autres que la conessine a été faite en exploitant les différences de solubilité des sulfates et des carbonates d'alcaloïdes dans divers solvants. Ces travaux ont abouti à l'isolement d'alcaloïdes dérivant de la conessine par N-déméthylation : conessimine 3, isoconessimine 4, conimine 2, conamine 6 et d'un alcaloïde oxygéné, l'holarrhimine 10.

Travaux de BERTHO (7) : L'étude des différentes méthodes d'extraction des bases du kurchi a permis de caractériser un nouveau type d'alcaloïde représenté par : la conkurchine 7, la conkurchinine et la conessidine 8.

Travaux de FABRE et HAWORTH (8) : Ces auteurs ont mis au point la séparation de la conessine, après méthylation des bases totales, puis déterminé la structure de cet alcaloïde.

Travaux de TSCHESCHE (9) : Ils se poursuivent actuellement. L'isolement des nouveaux alcaloïdes est fait en utilisant les techniques modernes de chromatographie. R. TSCHESCHE a décrit les bases suivantes : kurchamine, monométhylholarrhimines 12 et 13, conkuressine, 3-épi-hétéroconessine, kurcholessine, kurchimine et tout récemment l'holonamine (9e).

Travaux de ŠORM, LÁBLER et ČERNÝ (10) : En 1957, LABLER et CERNY décrivent un nouveau procédé pour l'isolement de l'holarrhimine, de la tétraméthylholarrhimine et d'un nouvel alcaloïde isomère de l'holarrhimine : l'holarrhidine (10a). Ils rectifient, d'autre part, les structures proposées par TSCHESCHE et coll. pour les alcaloïdes suivants : monométhylholarrhimines (10b), kurchessine, conkuressine, épi-hétéroconessine (10c, d).

Travaux de M.-M. JANOT, P. LONGEVIALLE et R. GOUTAREL (10bis) : Des feuilles de l'Holarrhena antidysenterica ont été retirés :

- d'un échantillon provenant des Indes : kurchiline, kurchiphylline, kurchiphyllamine.
- d'un échantillon provenant du Viet-Nam : holadysine, holadysamine.

AUTRES ESPECES

La conessine et ses dérivés N-déméthylés ont été mis en évidence dans Holarrhena congolensis (11), H. febrifuga (12). H. nitis (13), H. floribunda (14).

Un alcaloïde oxygéné : l'holarrhénine, a été décrit dans H. congolensis et H. floribunda (15).

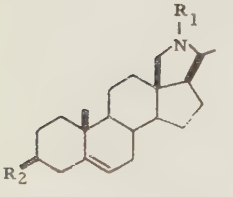
Un nouveau stéroïde aminé, l'holafébrine, a été isolé de H. febrifuga (16).

Bien que la plupart des alcaloïdes présents dans le kurchi aient été signalés par R. PARIS (17) dans les écorces de H. floribunda, une étude systématique des différents organes de cette plante reste à faire ; des feuilles, A. CAVE a déjà retiré l'holaphylline, l'holamine et l'holaphyllamine (18).

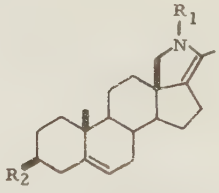
x

x x

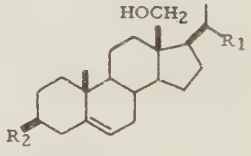
La classification des alcaloïdes des Holarrhena, proposée par R. TSCHESCHE, a été retenue dans la plupart des ouvrages classiques traitant d'alcaloïdes, TSCHESCHE propose 3 types de structures :



5 $R_1 = H$ $R_2 = NH_2$
2 $R_2 = NHCH_3$
3 $R_2 = N(CH_3)_2$
6 $R_1 = CH_3$ $R_2 = NH_2$
4 $R_2 = NHCH_3$
1 $R_2 = N(CH_3)_2$



7 $R_1 = H$ $R_2 = NH_2$
8 $R_2 = NHCH_3$
$R_2 = N(CH_3)_2$
$R_1 = CH_3$ $R_2 = NH_2$
$R_2 = NHCH_3$
9 $R_2 = N(CH_3)_2$



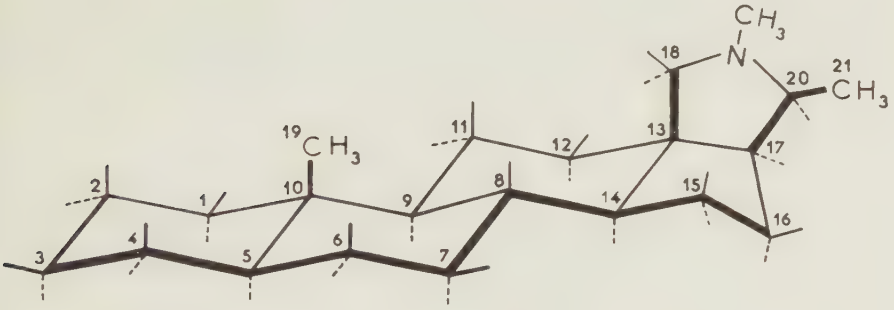
10 $R_1 = NH_2$ $R_2 = NH_2$
13 $R_2 = NHCH_3$
12 $R_1 = NHCH_3$ $R_2 = NH_2$
11 $R_1 = N(CH_3)_2$ $R_2 = N(CH_3)_2$

- Dans le premier type, on remarquera que la conarrhimine 5 n'a pas été isolée par SIDDIQUI en tant qu'entité chimique définie, mais soupçonnée, après l'isolement d'une nitroso-hydroxy-apoconarrhimine, par nitrosation des bases totales du kurchi. Les alcaloïdes appartenant à ce type sont la conimine 2, la conessimine 3, la conamine 6, l'isoconessimine 4 et la conessine 1.

- Le deuxième type correspond à la structure de la conkurchine 7, découverte par BERTHO, telle qu'elle a été proposée par TSCHESCHE. Dans ce groupe figurent : la conessidine 8 et la triméthylconkurchine 9.

- Le troisième type est représenté par l'holarrhimine 10 et ses différents dérivés de méthylation : monométhylholarrhimines I et II, 12 et 13 et tétraméthylholarrhimine 11

A la suite de ses travaux sur la structure de la conessine, HAWORTH, avec MICHAEL (8c), a proposé de donner au squelette commun à tous les alcaloïdes de cette série le nom de CONANINE *.



En appliquant le principe de nomenclature en usage en série stéroïdique, il est possible de nommer toutes les bases appartenant aux types conarrhimine et conkurchine.

* - abrégé couramment en CONANE

La conessine 1 est le diméthylamino-3β conanène-5
la conarrhimine 5 est l'amino-3β N-déméthylconanène-5
la conamine 6 est l'amino-3β conanène-5
et la formule de la conkurchine 7, proposée par TSCHESCHE, est l'amino-3β N-déméthylconadiène-5, 17(20).

D'autre part, les amines stéroïdiques 10 ne possédant pas d'hétérocycle azoté peuvent toutes être nommées à partir du squelette du prégnane, carbure déjà défini à propos des hormones sexuelles. L'holarrhimine devient alors le diamino-3β,20α prégnène-5 ol-18 et l'on trouvera, dans les "Alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées" (1), la liste des nombreux stéroïdes aminés de ce type.

Mais, dans le seul groupe de la CONANINE, les structures des diverses bases, en particulier celles comportant une double liaison en 5,6, ne sont pas toutes établies de façon aussi indiscutable que celles de la conessine, de la conimine, de la conessimine ou de l'isoconessimine. La conarrhimine n'a pas été isolée. La conamine 6 l'a été en si faibles quantités que les diverses constantes données dans la littérature sont sujettes à caution. De plus, les formules proposées pour la conkurchine 7, la conessidine 8 et la triméthylconkurchine 9 par R. TSCHESCHE sont déjà discutées dans l'article de O. JEGER et V. PRELOG de "The alcaloïds" de MANSKE et HOLMES (19).

Le travail qui m'a été proposé consistait d'une part à préparer, par synthèse partielle, la conamine et la conarrhimine d'autre part, à vérifier l'exactitude des structures proposées pour les alcaloïdes du groupe de la conkurchine.

SYNTHESE D'AMINO-3β

Δ_5 STEROIDES

RAPPEL DES PRINCIPALES METHODES DECRITES

Diverses méthodes d'introduction d'amines primaires, en position 3, sur une molécule stéroïdique soit saturée, soit insaturée en 5, 6. ont été décrites.

1 - Série saturée : principalement cholestane, prégnane-5α

A partir des oximes en 3

- réduction par Na/éthanol absolu (20) : amino-3β
- réduction par $AlLiH_4$ (21) : amino-3α+β
- hydrogénation catalytique (22) (23) : amino-3α+β

A partir des tosyloxy ou des halogénures 3β

- action de l'ammoniac liquide (26): amino-3α
- action de N_3Na dans le D. M. S. O.* (24) suivie d'une réduction du groupe N_3 : amino-3α

2 - Série Δ_5

A partir des tosyloxy ou halogénures 3β

- Action de l'ammoniac liquide : l' "ammoniolyse" du tosylate* ou des halogénures de cholesteryle a été étudiée par plusieurs groupes de chercheurs : JULIAN et MAGNANI (25), HAWORTH et coll. (26), VAVASOUR et coll. (27), SHOPPEE et coll. (28) et enfin, SORM et coll. (29,32). Il a été établi que la réaction de l'ammoniac liquide et, plus généralement, des amines primaires ou secondaires sur un tosyloxy-3β Δ_5 stéroïde conduit à un mélange de trois

* - D. M. S. O. = diméthylsulfoxyde.

* - Les esters p-toluènesulfoniques d'alcool seront nommés tosyloxy ou tosylates.

en ces isomères : $3\alpha\Delta_5$, $3\beta\Delta_5$ et cyclo-3, 5 6β. JULIAN et MAGNANI ont démontré, dans le cas de l'action de la benzylamine sur le tosylate de cholestéryle, que le cyclo-3, 5 benzylamino-6β cholestane formé est un intermédiaire susceptible, en présence d'ions NR_3^+ acides, de se transposer en l'amine correspondante $3\beta\Delta_5$. Ce résultat peut être généralisé aux autres cas et expliqué par le phénomène "i" stéroïde qui sera envisagé ultérieurement.

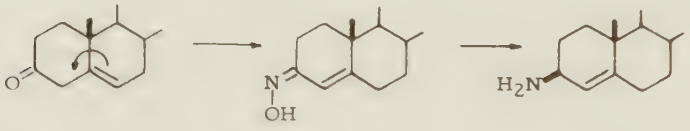
- Action d'un azoture alcalin, suivie d'une réduction du groupement azido en fonction amine primaire

  - dans le D. M. S. O. (30) : amino-$3\alpha\Delta_5$
  - dans le méthanol (31) : amino-$3\beta\Delta_5$
    cyclo-3, 5 amino-6β

- Transposition d'un isocyanate selon la réaction de CURTIUS (32).

L'examen de ces diverses méthodes montre que :

1 - la réduction des oximes, meilleure méthode en série saturée pour obtenir des amines 3β, ne peut être utilisée en série Δ_5 : les systèmes céto-3 ène-5 ne sont, en effet, pas stables : la double liaison, dans les conditions opératoires habituelles, se conjugue en 4-5 et cette migration n'est pas réversible au cours de la réduction (21).



Cependant, en opérant dans des conditions spéciales, il a été possible d'obtenir de telles cétones insaturées, non conjuguées (34) mais leurs oximes n'ont pas été décrites.

2 - la méthode de SHOPPEE, par réarrangement des isocyanates, bien qu'elle aboutisse finalement au résultat cherché, est vraisemblablement inapplicable à des stéroïdes azotés basiques.

3 - les méthodes directes de substitution, permettant d'accéder aux amines primaires $3\beta\Delta_5$, conduisent en fait à des mélanges d'isomères difficilement séparables ; les meilleurs résultats étant obtenus par action de l'azoture de lithium sur un tosyloxy-$3\beta\Delta_5$ stéroïde en solution dans le méthanol. Cette méthode a été appliquée en série stéroïde insaturée 5, 6 par D. H. R. BARTON (31), puis par A. CAVE

dans la synthèse de l'holaphyllamine (30). Dans ce dernier cas, le rendement en amine primaire à partir du tosylate de prégnènolone est de l'ordre de 30%.

Mais, avant d'entreprendre l'étude de ces méthodes directes de substitution en série insaturée, nous avons pensé qu'il était possible de parvenir au résultat désiré en appliquant une méthode stéréospécifique de série saturée à une molécule dans laquelle une double liaison 5,6 pourrait être, ultérieurement, introduite.

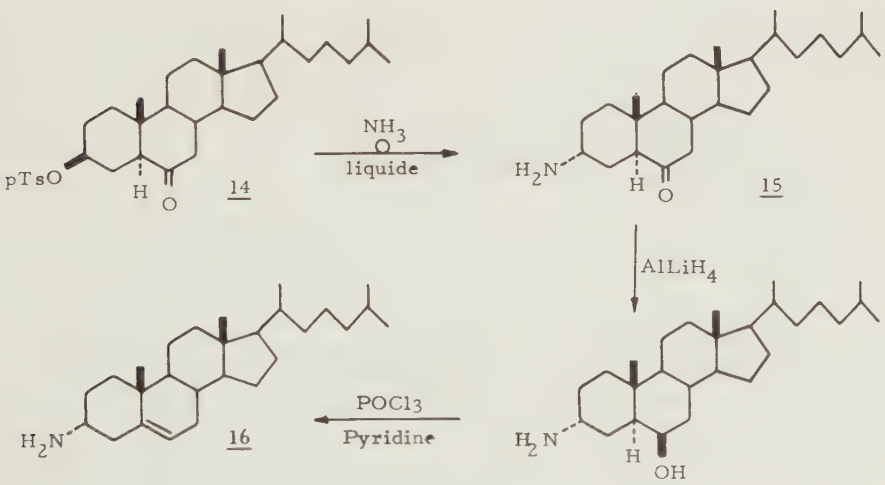
SYNTHESE D'AMINO-3 STEROIDES SATURES

ET

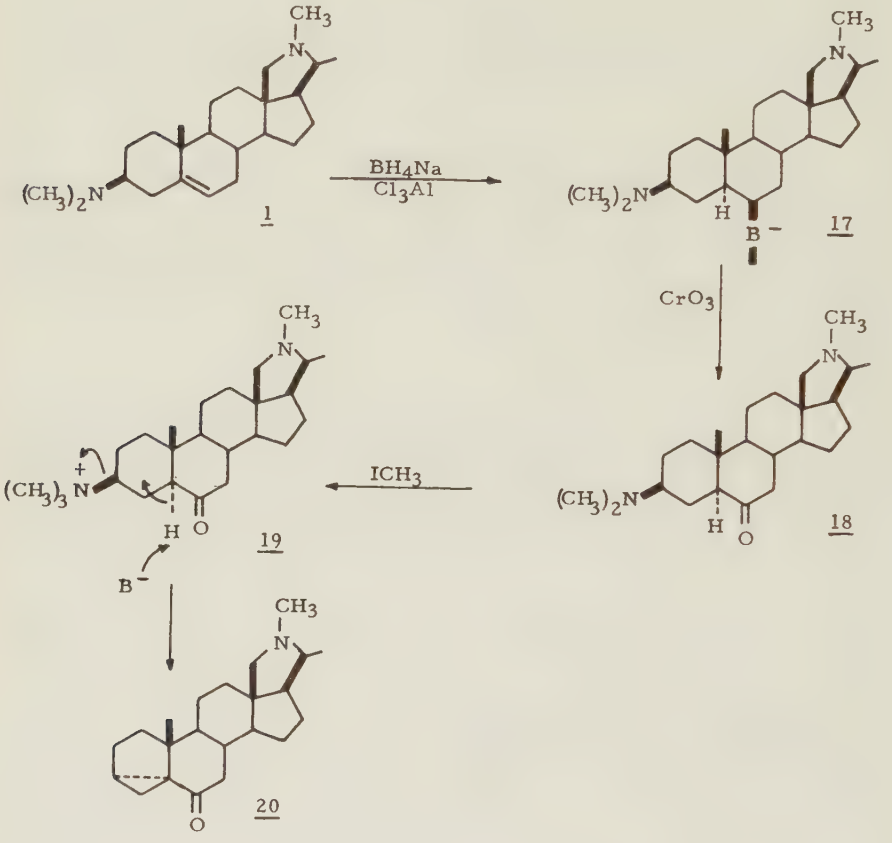
INTRODUCTION ULTERIEURE DE LA DOUBLE LIAISON 5,6

L'étude des différentes amines primaires, obtenues par action de l'ammoniac liquide sur les tosyloxy-3βΔ_5 stéroïdes, a été reprise en détail par C. W. SHOPPEE, en 1955. Dans le but d'assigner une configuration définitive aux 3 amines formées au cours de cette réaction (28), une méthode stéréospécifique de préparation des amino-3α Δ_5 stéroïdes a été mise au point.

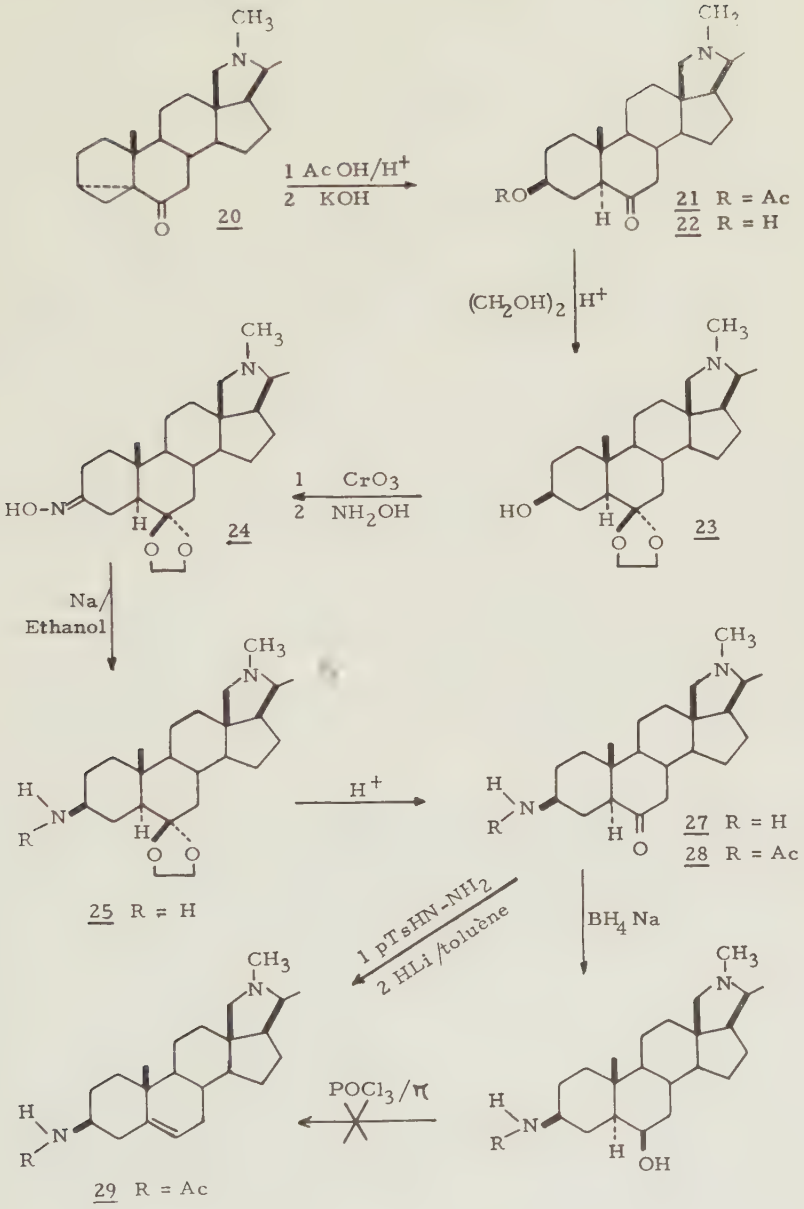
La tosyloxy-3β cholestanone-6, 14, traitée par l'ammoniac liquide, conduit, avec inversion de configuration en 3, à l'amino-3α cholestanone-6, 15. La fonction cétone est ensuite réduite par $AlLiH_4$ en l'alcool 6β axial qui, deshydraté par $POCl_3$ dans la pyridine, conduit à l'amino-3α cholestène-5 attendu, 16.



L'objectif premier de notre travail étant la préparation de la conamine ou amino-3β conanène-5, une méthode analogue a donc été imaginée pour introduire une fonction $-NH_2$ en position 3β et une double liaison 5,6 sur le noyau CONANINE. La matière première de départ, comportant une fonction cétone en 6, a été la cyclo-3,5 conanone-6 qui peut être facilement obtenue à partir de la conessine par une méthode décrite par PAPPO (35) et modifiée par J. HORA et V. CERNY (36).



L'hydroboration de la conessine 1 conduit à un complexe boré 17 dont l'oxydation par CrO_3 donne la diméthylamino-3β conanone-6, 18. Le groupe diméthylamino-3β peut être quaternarisé par la quantité stœchiométrique de ICH_3. L'iodure de triméthylammonium formé, 19, traité selon la méthode d'Hofmann, conduit, par élimination de triméthylamine, à la cyclo-3,5 conanone-6, 20. Le rendement, dans les conditions que nous décrivons dans la partie expérimentale, est de 85-90%. A partir de ce produit le schéma réactionnel est le suivant.


CH3
N
O
20
1 AcOH/H+
2 KOH
RO
H
21 R = Ac
22 R = H
(CH2OH)2 H+
HO
23
1 CrO3
2 NH2OH
HO-N
24
Na/
Ethanol
H+
25 R = H
27 R = H
28 R = Ac
BH4 Na
1 pTsHN-NH2
2 HLi /toluène
POCl3/π
29 R = Ac
OH

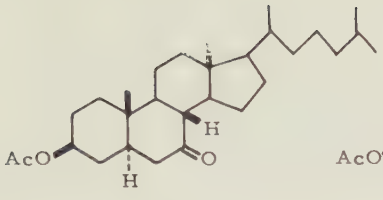
La cyclo-3,5 conanone-6, 20, est soumise à l'action de l'acide acétique en présence d'acide sulfurique 6 N selon la méthode décrite par WALLIS et coll. (37). Le produit obtenu, 21, ou acétoxy-3β conanone-6 est hydrolysé par la potasse méthanolique aqueuse pour donner l'hydroxy-3β conanone-6, 22.

La fonction cétone est protégée par dioxolanation (38) ; il est alors possible d'oxyder la fonction alcool en 3 en cétone, soit par le complexe CrO_3/Pyridine (39), soit par le mélange oxydant décrit par JONES (40), dans des conditions strictement définies permettant d'éviter l'hydrolyse du groupement éthylène-dioxy. Ces conditions ont été données par WETTSTEIN et coll. (41) qui opèrent en solution acétonique à -10°. L'éthylènedioxy-6,6' conanone-3 est obtenue quantitativement et présente, dans son spectre I.R., les bandes d'absorption caractéristiques d'une fonction cétone hexacyclique à 1710cm^{-1} et d'un groupement dioxolane à 1080, 1050 et 950cm^{-1} ; le spectre de R.M.N., décrit dans la partie expérimentale, confirme cette structure ; cependant, seule l'oxime correspondante 24 a été obtenue cristallisée.

La réduction de cette oxime par le sodium et l'éthanol absolu conduit, comme attendu, en série saturée 5α, à une fonction -NH_2 en 3β, 25.

L'hydrolyse du groupe éthylène-cétal de l'amine 25 (R = H) par le méthanol chlorhydrique 3 N conduit au chlorhydrate de l'amino-3β conanone-6, 26, dont le spectre I.R. présente à 1710cm^{-1} la vibration d'une cétone hexacyclique et à 2070cm^{-1} celle d'un groupe NH_3^+ (2b). L'amine 27 a été obtenue cristallisée sous forme de son dérivé N-acétyl 28.

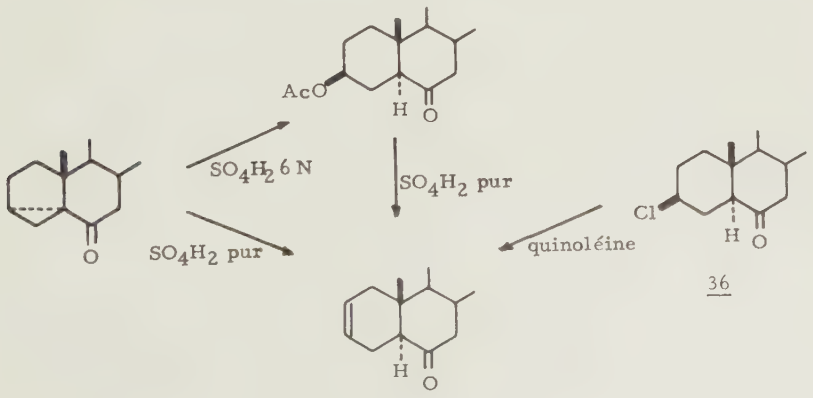
Introduction de la double liaison 5,6 : La présence d'une fonction C = O en 6, dans le dérivé 28, doit permettre théoriquement l'introduction d'une double liaison 5,6. L'acétylamino-3β conanone-6, réduite par BH_4Na, donne l'acétylamino-3β conanol-6β, 29. La déshydratation de cet alcool par $POCl_3$/Pyridine, dans les conditions décrites par C.W. SHOPPEE, conduit à un mélange présentant plusieurs taches en chromatographie sur couche mince de silice, mais duquel il n'a pu être séparé aucun produit défini. Cependant, en 1964, alors que nous étions déjà en possession de la conamine et de ses dérivés, préparés par les méthodes décrites plus loin, L. CAGLIOTTI et coll. (42) proposèrent une modification de la réaction de BAMFORD-STEVENS, permettant de passer, avec un bon rendement, d'une cétone à une oléfine : la tosylhydrazone de l'acétoxy-3β cholestanone-7, 31, par action de l'hydrure de lithium dans le toluène bouillant, donne l'acétoxy-3β cholestène-7, 32.



31 32

En traitant, dans les mêmes conditions, l'acétylamino-3β conanone-6, 28, nous avons obtenu l'acétylamino-3β conanène-5, 30, identique à l'acétylconamine, si bien que cette méthode qui, chronologiquement, s'était soldée par un échec, a finalement conduit au résultat cherché.

Au cours de l'étude de cette série de réactions, nous avons mis au point chaque stade en recherchant les meilleures conditions expérimentales. C'est ainsi qu'une déviation possible de la première étape a pu être mise en évidence (43). En effet, si la cyclo-3,5 conanone-6, 20, traitée par l'acide acétique en présence d'acide sulfurique 6 N conduit bien à l'acétoxy-3β conanone-6, 21, la même cétone, sous l'action de l'acide acétique et de l'acide sulfurique pur, se transforme partiellement en une cétone isomère, 33. L'hydrogénation catalytique de ce produit conduit à la conane-5α one-6, 34, préparée d'autre part à partir de la cyclo-3,5 conanone-6 : on sait, en effet, que l'hydrogénation des cyclo-3,5 stéroïdes, en solution acétique et en présence de charbon palladié, fournit des dérivés 5α (44). L'examen des spectres U.V., I.R. et de R.M.N. de la cétone, 33, permet d'éliminer l'hypothèse d'une cétone conjuguée et d'envisager la structure de la conanène-2 one-6 — Cette proposition a été vérifiée en effectuant les mêmes réactions en série cholestane : la cétone obtenue est bien identique à la cholestène-2 one-6, 35, déjà décrite (45) et préparée par action de la quinoléine sur la chloro-3β cholestanone-6, 36 (46).



36

35

D'autre part, après avoir vérifié qu'ils ne conduisent, par saponification, qu'aux hydroxy-3β oxo-6 stéroïdes attendus, nous avons soumis les acétoxy-3β oxo-6 stéroïdes aux conditions réactionnelles décrites pour les cyclo-3, 5 oxo-6 stéroïdes et avons à nouveau isolé les Δ_2 oxo-6 stéroïdes correspondants , ce qui permet de supposer que la réaction soit d'isomérisation, soit d'élimination d'acide acétique passe par un même intermédiaire conduisant en série A/B trans au produit Δ_2 thermodynamiquement le plus stable.

x

x x

SYNTHESE D'AMINO-3β Δ_5 STEROIDES

A PARTIR DES TOSYLOXY-3β Δ_5 STEROIDES

BARTON a montré que l'action de l'azoture de lithium sur le tosyloxy-3β cholestène-5 ou tosylate de cholestéryle, en solution méthanolique, conduit partiellement à l'azido-3β cholestène-5, facilement réduit par $AlLiH_4$ en cholestérylamine-3β (31).

Cette réaction a été utilisée par A. CAVE dans une synthèse de l'holaphyllamine et il a été montré que le dérivé amino-3β Δ_5 était obtenu avec un rendement de 35% à côté des dérivés cyclo-3,5 amino-6β et méthoxy-3β Δ_5 (30).

Nous avons donc cherché à utiliser la même réaction pour préparer la conamine à partir du "tosylate de latifoline" ou tosyloxy-3β conanène-5. La latifoline ou conanène-5 ol-3β, 37, est un un alcaloïde retiré des écorces de Funtumia latifolia par KHUONG-HUU (47) et qui peut être obtenu facilement à partir de la cyclo-3,5 conanone-6, 20.

En effet, la réduction de cette cétone par BH_4Na conduit au cyclo-3,5 conanol-6α qui est isomérisé par traitement acide et saponification de l'ester intermédiaire en conanène-5 ol-3β (36).

Préparation du "tosylate de latifoline"

La présence d'un atome d'azote basique dans la latifoline pose un problème particulier pour la préparation du tosylate, 38; en effet, la méthode habituelle, qui, à partir du cholestérol, conduit quantitativement au tosylate, ne permet d'obtenir qu'un faible rendement à partir de la latifoline — Mais, après neutralisation de l'amine tertiaire par la quantité calculée d'acide tosylique, on peut, par addition de la quantité théorique de chlorure de tosyle * dans la pyridine à + 4°, préparer le tosylate de latifoline avec un rendement de 95%.

---

* - tosyle = p-toluènesulfonyl.

Action de N_3Li

La réaction est effectuée dans les conditions expérimentales décrites par D. H. R. BARTON : le dérivé azido brut est réduit par $AlLiH_4$ et chromatographié sur alumine. Par élution successive, on obtient les produits suivants : cyclo-3, 5 méthoxy-6β conane, méthoxy-3β conanène-5, cyclo-3, 5 amino-6β conane, amino-3β conanène-5, 6, dont la structure a été confirmée par spectrographie I. R. et de R. M. N.

Comme il avait été montré par CAVE dans l'action de N_3Li sur le tosylate de prégnènolone, cette réaction conduit à un mélange et il nous a paru utile de comparer les rendements des différents produits obtenus à partir du tosylate de prégnènolone neutre et du tosylate de latifoline basique.

	Tosylate de prégnènolone	Tosylate de latifoline
cyclo-3, 5 méthoxy-6β	0	30%
méthoxy-3βΔ_5	30%	15%
cyclo-3, 5 amino-6β	30%	38%
amino-3βΔ_5	35%	14%

On constate qu'en série azotée basique le pourcentage de dérivés cyclo-3, 5 est notablement augmenté, ce qui ne peut s'expliquer que par le rôle joué par une base dans le mécanisme de ce qu'il est convenu d'appeler "le phénomène "i" stéroïde". Ceci nous conduit à un examen approfondi du mode de formation des cyclo-3, 5 stéroïdes.

PHENOMENE "i" STEROIDE

L'étude de la solvolyse du tosylate de cholestéryle a fait l'objet de très nombreux travaux. Il a été montré que la réaction conduit :

- soit à des dérivés dits "normaux", lévogyres, possédant une double liaison 5, 6 comme le cholestérol ;

- soit, si la solvolyse est effectuée en présence d'acétate de de potassium (49), à des dérivés dits "anormaux", isomères des précédents, mais dextrogyres et ne possédant plus de double liaison 5, 6.

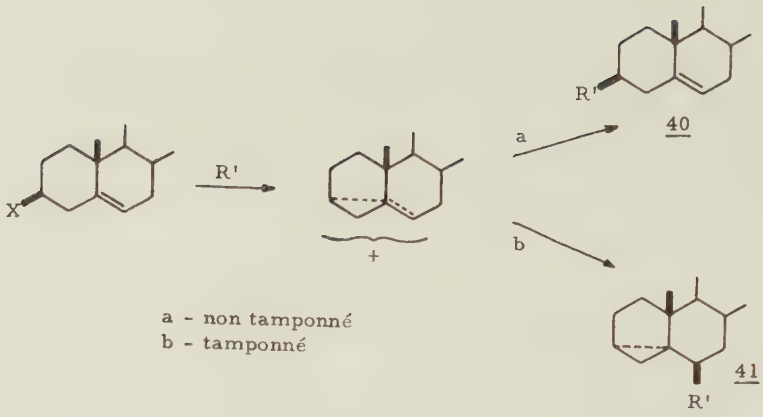
L'alcool secondaire isomère du cholestérol a été nommé isocholestérol (couramment abrégé en "i" cholestérol) (48). Son produit d'oxydation est une cétone identique à l' "hétérocholesténone", préparée dès 1919 par WINDAUS et coll., par action de la potasse sur la chloro-3β cholestanone-6. WALLIS et coll. ont suggéré que, en présence d'acétate de potassium, le résultat de la solvolyse du tosyloxy-3β cholestène-5 était la formation d'un petit cycle comportant les atomes de carbone 3, 4 et 5, accompagnée de la migration de la fonction oxygénée en 6β ; cette hypothèse a été confirmée par tous les travaux ultérieurs. Actuellement, la chimie des "isostéroïdes" est parfaitement connue et peut se résumer ainsi :

A - La solvolyse des tosyloxy-3β et des halogénures-3β Δ_5 stéroïdes conduit :

- 1 - En milieu non tamponné, c'est-à-dire devenant acide, aux dérivés 3β Δ_5 correspondants, 40, (49, 50) ;

- 2 - En milieu tamponné, généralement par l'acétate de potassium, aux composés cyclo-3α, 5α 6β, 41. Il en est de même de la solvolyse par l'ammoniac liquide ou diverses amines. Dans ce cas, le mélange des amino-3β Δ_5 et cyclo-3α, 5α amino-6β stéroïdes obtenu peut s'expliquer par le fait que, même en présence d'un excès d'amine, le sel d'ammonium formé est un acide favorisant l'ionisation et la transposition du cyclo-3, 5 stéroïde substitué en 6β en dérivé 3β Δ_5 (25).

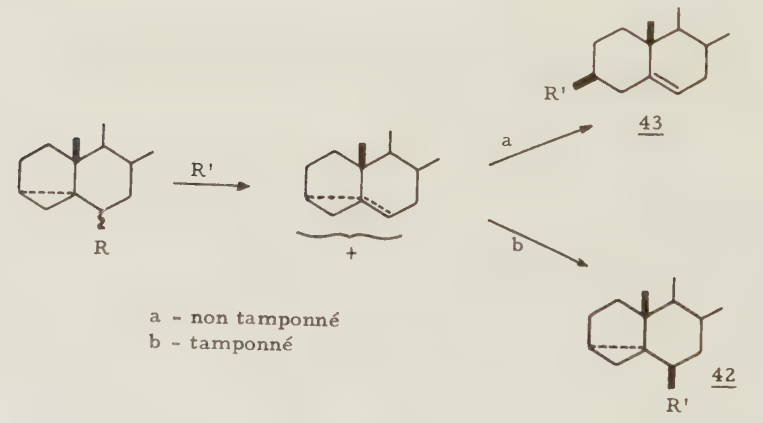
Par ces méthodes, il a été possible de préparer les stéroïdes cyclo-3α, 5α méthoxy-6β (50), hydroxy-6β (51), acétoxy-6β (48), méthylamino-6β (52).



B - Les stéroïdes cyclo-3, 5 substitués en 6α ou 6β, traités par un réactif même faiblement nucléophile conduisent :

- 1 - En milieu tamponné ou faiblement acide, au dérivé cyclo-3α, 5α porteur en 6β du nouveau substituant 42 (53).

- 2 - En milieu acide, d'une façon stéréospécifique, au stéroïde $3\beta\Delta_5$, 43 (54).



Il est donc possible, à partir d'un stéroïde cyclo-3, 5 possédant en position 6 un groupe OH, OR, OCOR, Cl, NH_2, d'obtenir un nouveau produit Δ_5 substitué en position 3β.

Ces mécanismes de substitution et de transposition dite "homo-allylique" ont été étudiés par de nombreux auteurs tant du point de vue pratique que théorique (25, 26, 28, 51, 54) : il est généralement admis :

a) - qu'un cation intermédiaire intervient dans la solvolyse des stéroïdes Δ_5 substitués en 3β, ainsi que dans celle des stéroïdes cyclo-3,5 substitués en 6 (53 b) ;(sa formation n'est pas favorisée lorsque le groupe à substituer est 3α : la réaction conduit alors au produit d'élimination (55)).

b) - que ce cation est le même dans les deux cas et que sa structure est telle que son attaque, par un réactif nucléophile, ne peut se faire que par la face β de la molécule. Diverses hypothèses ont été avancées à propos de la structure de ce cation (56),(53 b), mais la formule proposée par WINSTEIN et coll. (56 a), d'un ion ponté stabilisé par la distribution de la charge positive entre les carbones 3 et 6 rend compte de la plupart des résultats expérimentaux.

c) - que la vitesse d'attaque de l'ion intermédiaire est plus grande en position 6 qu'en position 3 : le premier dérivé formé est le produit cinétique cyclo-3,5 substitué en 6β.

d) - que le produit thermodynamiquement le plus stable est le dérivé 3β Δ_5 (6kcal/mole), formé par isomérisation du produit cinétique en milieu acide.

Lorsque, dans certains cas, la substitution des tosyloxy-3β Δ_5 stéroïdes conduit à la formation de dérivés 3α, ceux-ci ne peuvent, comme en série saturée, résulter d'un mécanisme ionique, mais uniquement d'une substitution bimoléculaire de type S_N2.

x

x x

Les résultats de l'action de l'azoture de lithium sur un tosyloxy-3β Δ_5 stéroïde neutre ou basique, en solution dans le méthanol, deviennent désormais facilement interprétables. Le méthanol, milieu très solvatant, ionise totalement le tosylate avec formation d'acide tosylique et du cation stéroïde ; celui-ci est alors susceptible de réagir en 6β avec les deux réactifs nucléophiles présents : N_3^- et CH_3O^-. Dans un premier temps, on obtient donc un mélange de cyclo-3,5azido-6β et méthoxy-6β, mais les conditions de pH sont telles qu'une certaine transposition en dérivé 3β Δ_5, plus stable, est possible. Lorsque le stéroïde est basique, on voit clairement que l'acide tosylique est cons-

tamment neutralisé par la fonction amine ; la transposition des dérivés "i" stéroïdes n'est pas favorisée ; la formation de dérivé $3\beta\Delta_5$ reste faible.

Il ressort de cet exposé que l'obtention stéréospécifique d'amino-$3\beta\Delta_5$ stéroïdes à partir de molécules insaturées en 5, 6 et de même configuration β en 3, c'est-à-dire avec rétention finale de configuration, ne semble pouvoir être abordée que de deux façons :

1 - Double inversion de configuration par deux réactions S_N2 successives ne mettant pas en jeu la double liaison ;

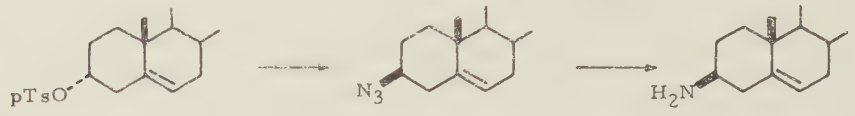
2 - Attaque nucléophile du cation stéroïde et transposition homoallylique totale des produits de la réaction.

INVERSION DE LA CONFIGURATION DE TOSYLOXY-3 Δ_5 STEROIDES

Les réactions de substitution nucléophile classiques d'un tosyloxy-3β Δ_5 stéroïde s'effectuent toutes par le mécanisme "i" stéroïde. Il a cependant été possible de réaliser des réactions de subtitution bimoléculaire pures (S_N2), c'est-à-dire d'éviter l'ionisation du reste tosyle, pourtant assistée par la présence de la double liaison, en opérant dans des solvants non hydroxylés (30).

Diverses considérations théoriques (57) permettent d'expliquer le fait que les réactions ioniques S_N1 soient accélérées dans les solvants hydroxylés par solvatation spécifique des anions par liaison hydrogène (58) alors qu'elles sont considérablement ralenties dans des solvants polaires aprotiques tels que le diméthylsulfoxyde (D. M. S. O.), le diméthylformamide (D. M. F.), la N-méthylpyrrolidone (N. M. P.) à constantes diélectriques pourtant élevées (59) ; on sait, en effet, que de tels solvants "dissociants" ne sont pas "ionisants" (le caractère ionisant d'un solvant est lié à son pouvoir attracteur ou donneur d'électron et non à sa constante diélectrique (58)). Inversement, les réactions de substitution nucléophile bimoléculaires S_N2 sont accélérées dans les solvants aprotiques et ralenties par la présence de solvants hydroxylés (60) (effet anticatalytique de CAVELL). De plus, dans le D. M. S. O., il a été montré, par des mesures de conductivité, que la solvatation des cations est très forte et celle des anions très faible, ce qui potentialise le pouvoir nucléophile de ces derniers (61). Le diméthylsulfoxyde a donc été utilisé avec succès comme solvant de réactions de substitution nucléophile S_N2 : les principaux réactifs décrits dans la littérature sont : CN^- (62), N_3^- (63) et les résultats obtenus en série saturée (cholestane), tant à partir des halogénures que des tosylates 3β, sont en accord avec la théorie : la réaction conduit avec inversion de configuration aux azido ou aux nitriles 3α, accompagnés évidemment du produit d'élimination, Δ_2 cholestène, mais en faible quantité. De même, dans le D. M. S. O. ou le D. M. F., l'action de N_3Na sur le tosylate de prégnènolone, c'est-à-dire sur un stéroïde insaturé en 5, 6, conduit à l'azido-3α prégnène-5 one-20, facilement réduit en l'alcaloïde "holamine" ou amino-3α prégnène-5 one-20, isolé de Holarrhena floribunda (64). Cette inversion de configuration résulte donc également d'une réaction de substitution bimoléculaire S_N2.

Réciproquement, il semblait logique de penser que la même réaction (action du N_3Na dans le D. M. S. O.), effectuée sur un tosyloxy-3α Δ_5 stéroïde, devait conduire au dérivé azido-3β Δ_5 correspondant et ainsi aux amino-3β Δ_5 stéroïdes.



Mais, étant donné les difficultés de préparation par les méthodes habituelles (65) des hydroxy-3α Δ_5 stéroïdes eux-mêmes, il a paru possible d'exploiter les propriétés particulières du D. M. S. O., principalement la potentialisation du pouvoir nucléophile des anions, pour réaliser la synthèse des amino-3β Δ_5 stéroïdes en deux temps :

1 - Préparation des hydroxy-3α Δ_5 stéroïdes par substitution nucléophile des tosyloxy-3β Δ_5 stéroïdes par les ions CH_3COO^- et saponification.

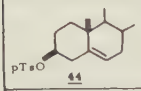
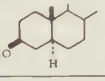
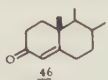
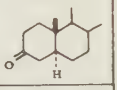
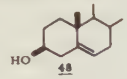
2 - Préparation des amino-3β Δ_5 stéroïdes par substitution nucléophile des tosyloxy-3α Δ_5 stéroïdes par les ions N_3^- et réduction.

Nos premiers essais ont été effectués sur le tosylate de cholestéryle, 44 (66). Ce produit, en solution dans le D. M. S. O., a été chauffé en milieu "strictement" anhydre, en présence d'acétate de sodium préalablement fondu, sous atmosphère d'azote. Après dilution à l'eau et extraction par de l'éther, les produits de la réaction ont été séparés par chromatographie sur alumine. A la place de l'acétyl-3α cholestène-5 attendu, le cholestadiène-3, 5, 45, la cyclo-3, 5 cholestanone-6, 46, la cholestène-4 one-3, 47, et enfin le cholestérol, 48 ont pu être isolés. Le produit principal de la réaction est la cyclo-3, 5 cholestanone-6 et sa formation ainsi que celle de la cholestène-4 one-3 est à rapprocher de celle des aldéhydes à partir des halogénures et des tosylates d'alcoyles, décrite par KORNBLUM (67).

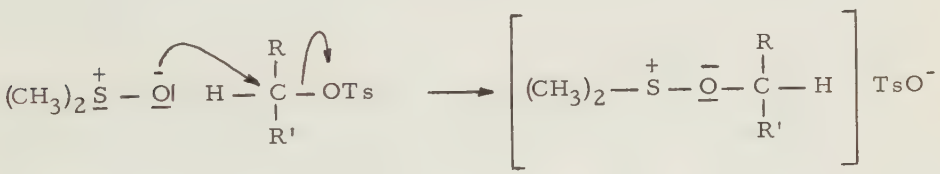
Action du diméthylsulfoxyde sur les tosyloxy-3β stéroïdes

Ces résultats nous ont conduits à approfondir cette question et à examiner le comportement des tosylates dans diverses conditions réactionnelles :

1) - dans le diméthylsulfoxyde seul
2) - dans le diméthylsulfoxyde en présence de CO_3HK
3) - dans le diméthylsulfoxyde en présence de CH_3COONa.

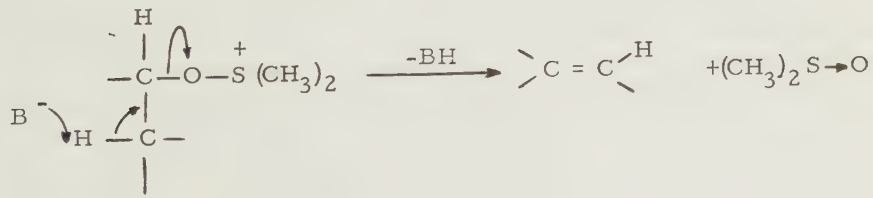
D. M. S. O.	Seul	CO_3H^-	$CH_3CC_2^-$	CO_3H^-	
 44				48%	
45	32%	15%	7%	32%	
 46	1%	56%	12%	20%	
47	0%	0%	51%		
 48	38%	23%	9%		

La formation de sels d'alcoxydiméthylsulfonium par substitution nucléophile par le D. M. S. O. des halogénures et des tosylates d'alcoyle a été démontrée par WINSTEIN (68) et ces intermédiaires sont envisagés dans le mécanisme proposé par HUNSBERGER et TIEN (69) pour expliquer la réaction de KORNBLUM.

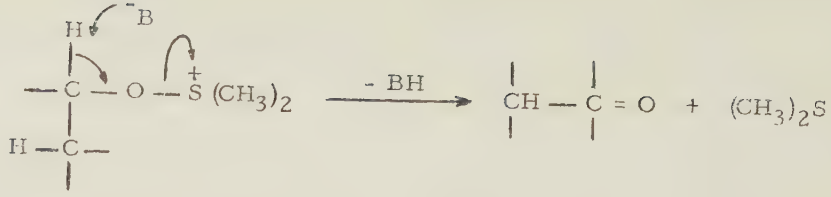


D'autre part, WINSTEIN montre que les sels d'alcoxydiméthylsulfonium sont susceptibles de donner lieu à deux réactions compétitives (a) et (b) :

a)



b)

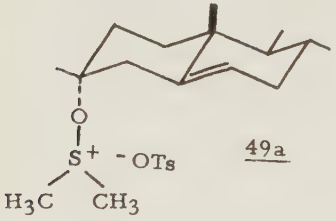


Il était indispensable de chercher à isoler ce sulfonium intermédiaire pour déterminer le mécanisme de la réaction du diméthylsulfoxyde sur un tosyloxy-3β Δ_5 stéroïde.

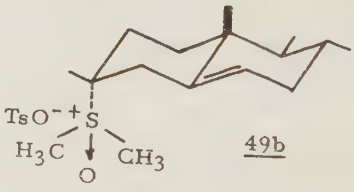
Effectivement, nous avons pu, dans des conditions de concentration et de temps bien précises, précipiter le sulfonium par addition d'éther anhydre à la réaction, et ceci seulement en l'absence de CO_3HK ou de CH_3COONa.

Etude du sulfonium, 49

Le produit ainsi obtenu peut être purifié, jusqu'à point de fusion constant, par dissolution dans le chloroforme anhydre et nouvelles précipitations à l'éther. Sa structure peut, à priori, correspondre aux deux formules 49a ou 49b, étant donné que le D. M. S. O. favorise les S_N2, c'est-à-dire l'inversion de configuration et que les dérivés O-alcoyles peuvent s'isomériser en composés S-alcoyles (68).



49a



49b

WINSTEIN a, également, montré que seuls les dérivés O-alcoyles s'hydrolysent facilement en libérant un équivalent acide, alors que les S-alcoyles peuvent être purifiés par cristallisation dans l'eau.

Cette hydrolyse, pratiquée sur le sulfonium 49, est immédiate dans l'acétone aqueuse. Le dosage de l'acide tosylique formé montre qu'une mole d'acide est libérée par mole de sulfonium ; celui-ci doit donc être de type O-alcoyle et correspondre à la formule 49a. La formation de cholestérol, dans l'hydrolyse du sulfonium apparaît cependant surprenante. On devrait considérer qu'un alcool 3β est obtenu à partir d'un composé 3α, ce qui implique, en série insaturée en 5, 6 un mécanisme S_N2 ; on ne connaît aucun exemple d'une telle réaction dans un solvant protique comme l'eau. Ceci nous a conduit à réviser la structure du sulfonium isolé et à placer le groupement sulfonium

en position 3β, 49 c. La formation de cholestérol s'explique alors par le phénomène "i" stéroïde qui conduit, on le sait, en présence d'acide fort (acide tosylique) au produit transposé $3\beta\Delta_5$.

Pour confirmer cette hypothèse, le sulfonium a été soumis à l'action de plusieurs réactifs hydroxylés : méthanol, éthanol, acide acétique. Seuls les composés méthoxy-3β, éthoxy-3β et acétoxy-3β cholestène-5 ont été isolés. Une structure 3α du sulfonium aurait dû conduire, conformément aux résultats de SHOPPEE (55), uniquement au produit d'élimination (cholestadiène-3, 5) à l'exclusion de tout produit de substitution.

Enfin, l'étude du spectre de R.M.N. du sulfonium semble apporter un nouvel argument en faveur de cette structure 3β : en plus des signaux correspondant à :

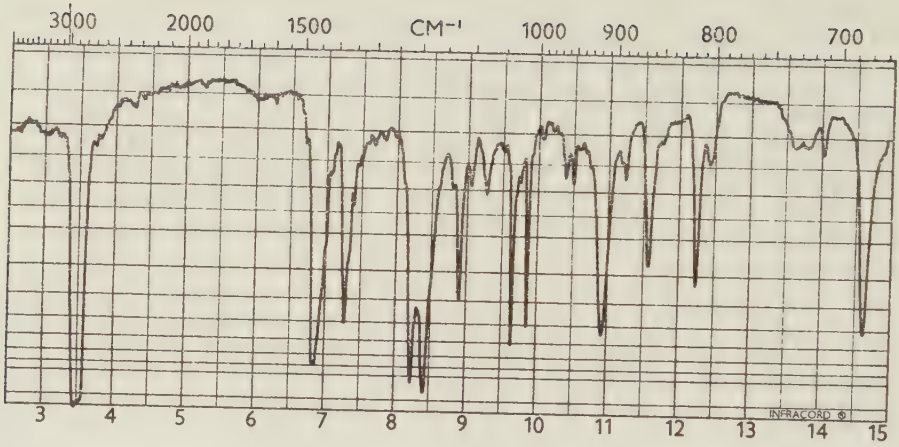
- 4 protons benzéniques entre 7 et 8 ppm
- 3 protons du méthyl aromatique à 2,36ppm
- 6 protons $S(CH_3)_2$ à 2,78ppm

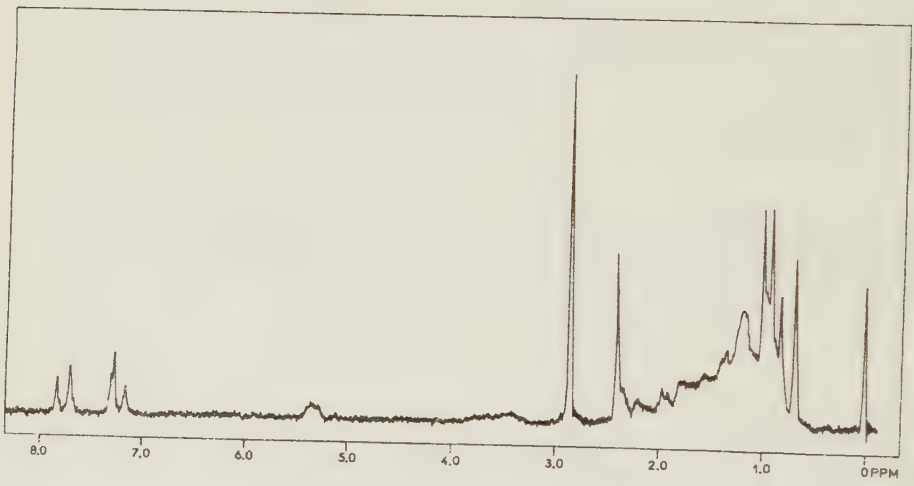
on note le signal d'un proton vers 3,5ppm, apparaissant sous forme d'un multiplet très large.

Ce déplacement chimique correspond à celui d'un proton en α d'un hétéroatome : il s'agit donc de l'hydrogène porté par le carbone 3. L'allure du signal peut s'interpréter par des couplages de constante élevée, du type a-a ou a-e, ce qui indique nécessairement que l'hydrogène est axial et que le groupe sulfonium est en position 3β équatoriale.

D'autre part, le sulfonium 48, replacé dans les conditions réactionnelles décrites pour le tosylate de cholestéryle lui-même, conduit à l'isolement, à côté du cholestérol, de cholestadiène-3,5, 45, ou de cholestène-4 one-3, 47.

D.M.S.O.	Seul	$+CH_3COO^-$	$+CO_3H^-$
Cholestadiène-3,5	66,5%	0%	0%
Cholestène-4 one-3	8,5%	53%	55%
Cholestérol	25 %	47%	45%





SPECTRES I.R. ET DE R.M.N. DU

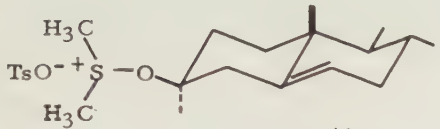
TOSYLATE DE CHOLESTERYLE SULFONIUM-3β

Ces résultats montrent que le sulfonium 49

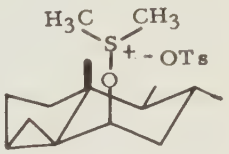
- 1 - en l'absence de CO_3H^-, CH_3COO^- subit uniquement la réaction d'élimination (a), ce qui correspond bien au résultat de l'action de D.M.S.O. seul sur le tosylate de cholestérol ;

- 2 - en présence d'une base CO_3H^-, CH_3COO^- ou collidine (utilisée par JONES (70) pour effectuer la réaction en série saturée), la réaction (b) d'oxydation est prépondérante ;

- 3 - que la cyclo-3,5 cholestanone-6 ne peut se former qu'au cours du premier stade de la réaction à partir d'un sulfonium cyclo-3,5 6β, 50.



49c



50

Un mécanisme "i" stéroïde, c'est-à-dire ionique, est donc possible dans le diméthylsulfoxyde.

Cette évidence, en contradiction formelle avec les conceptions actuelles sur le rôle des solvants polaires aprotiques dans les réactions de substitution nucléophile, était à rapprocher des résultats enregistrés par D.N. JONES (70) d'une part et L. LABLER (10d) d'autre part, par action sur un tosyloxy-3βΔ_5 stéroïde de N_3Na dans le D.M.S.O. Ces auteurs rapportaient l'obtention d'un mélange de 4 produits : diène-3,5, cyclo-3,5 azido-6β, azido-3βΔ_5 et azido-3αΔ_5, isolés soit directement par JONES en série cholestène-5, soit après réduction et méthylation par LABLER en série conanène-5.

Pour confirmer ces résultats, la réaction décrite par A. CAVE a été reprise et étudiée en détail. En définitive, si l'azido-3α prégnènolone, 51, a bien été obtenue par simple cristallisation avec un rendement voisin de 50%, l'examen des eaux-mères a permis de montrer la présence, à côté de prégnadiène-3,5 one-20 (16%), de cyclo-3,5 azido-6β prégnane one-20 (18%) et d'azido-3β prégnènolone (11%). Le même travail, effectué sur le tosyloxy-3β conanène-5, 38, et le tosyloxy-3β cholestène-5, 44, a conduit à la même conclusion.

Interprétation

Si l'on admet que les réactions ioniques sont normalement impossibles dans les solvants polaires aprotiques, tels que le D. M. S. O. le fait expérimental que la substitution nucléophile des tosyloxy-3βΔ_5 stéroïdes s'effectue dans ce solvant, par un mécanisme "i" stéroïde partiel, peut être expliqué par la présence dans le milieu réactionnel de solvant hydroxylé : eau ou acide.

Le D. M. S. O. utilisé dans ces réactions a été rendu anhydre par rectification azéotropique, après addition de benzène ; cependant, la formation de cholestérol peut être attribuée à la présence de petites quantités d'eau. D'autre part, dans toutes les réactions qui font l'objet de cette discussion, les divers mécanismes mis en jeu conduisent à la libération d'acide tosylique. (Il a, de plus, été récemment montré (71) que le D. M. S. O. commercial peut contenir des quantités variables de composés acides). La présence de faibles proportions de composés acides et d'eau dans le milieu réactionnel est donc très vraisemblable.

Dans ces conditions, l'action du D. M. S. O. sur les tosyloxy-3βΔ_5 stéroïdes peut s'interpréter ainsi :

- en présence de CO_3HK : la réaction S_N2 normale conduit à la seule cétone 3 Δ_4 ;

- en présence de CH_3COONa : superposition à la réaction S_N2 d'une réaction S_N1 conduisant, dans ce milieu tamponné au composé "i" stéroïde : cyclo-3,5 cholestanone-6;

- dans le D. M. S. O. seul : superposition à la réaction S_N2 d'une réaction S_N1 conduisant, par transposition homoallylique, au sulfonium 3βΔ_5 qui a été isolé.

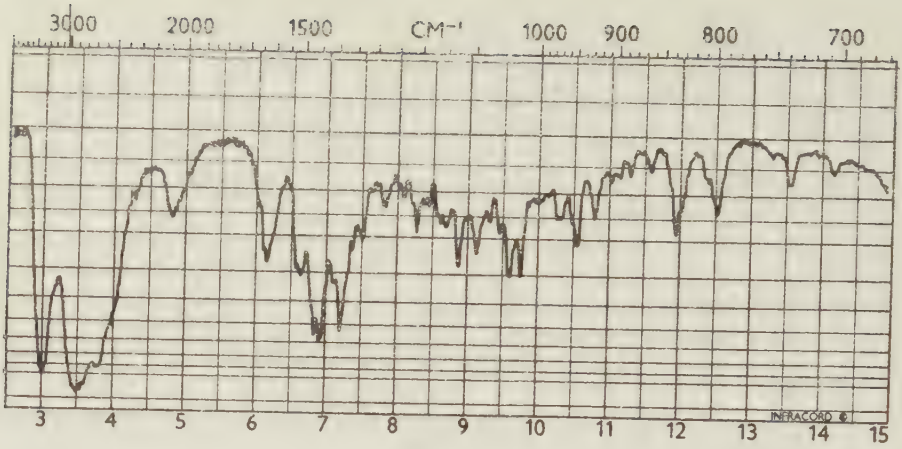
x

x x

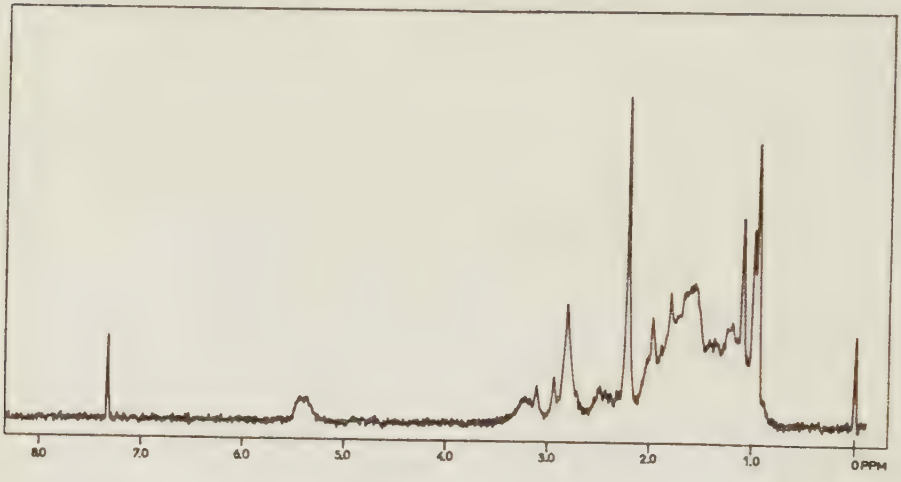
La complexité des résultats enregistrès dans les réactions effectuées dans le D. M. S. O., en raison du pouvoir nucléophile propre, de l'hygroscopicité et de l'instabilité de ce solvant au voisinage de son point d'ébullition ont fait rechercher d'autres milieux réactionnels ne présentant pas ces inconvénients.

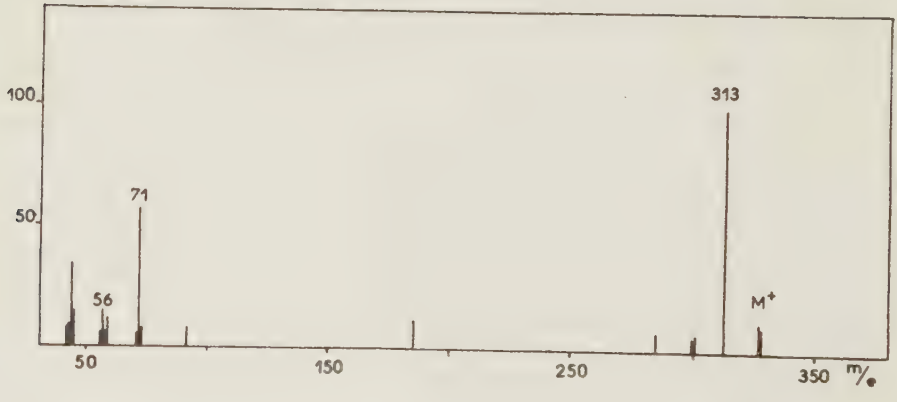
Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant la N-méthylpyrrolidone, solvant déjà employé avec succès en série saturée (62 d). L'action de N_3Na sur les tosyloxy-3βΔ_5 stéroïdes (cholestène-5, prégnène-5, conanène-5) conduit à côté du produit d'élimination diène-3,5 (20%) aux composés azido-3αΔ_5 correspondants avec un rendement global voisin de 75% ; seules des traces (5%) de dérivés cyclo-3,5 azido-6β et azido-3βΔ_5 ont été caractérisées.

Cette étude qui initialement avait pour but l'élaboration d'une méthode de synthèse d'amino-3βΔ_5 stéroïdes nous a finalement conduits à la mise au point d'une méthode de synthèse d'amino-3αΔ_5 stéroïdes ; c'est ainsi qu'ont pu être préparées l'α-conamine 57 et l'α-conessine 60b, alcaloïdes extraits de l'Holarrhena antidysenterica.



SPECTRE I.R. DU CHLORHYDRATE DE 3α-CONAMINE

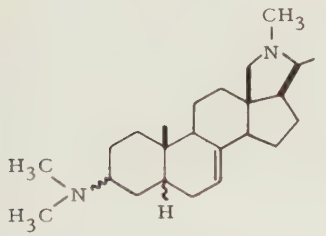




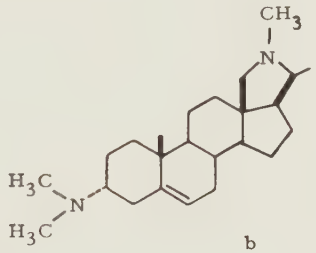
SPECTRES DE R.M.N. ET DE MASSE DE LA 3α-CONAMINE

SYNTHESE DE L'α-CONAMINE ET DE L'α-CONESSINE

TSCHESCHE et OTTO avaient extrait (9 d), des écorces du Kurchi, un alcaloïde appelé Conkuressine, et auquel ils avaient attribué la formule d'un diméthylamino-3 conanène-7, 60 a, car il leur avait été impossible d'hydrogéner cette base. Cependant, LABLER (10 c) a pu montrer que la conkuressine est facilement hydrogénable dans les conditions habituelles et préparer la dihydroconkuressine, existant aussi à l'état naturel dans les écorces du Kurchi. La formule proposée par LABLER est celle d'une α-conessine ou diméthylamino-3α conanène-5, 60 b.



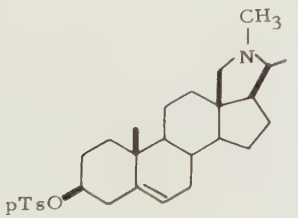
a



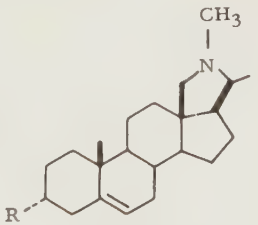
b

60

LABLER a vérifié cette hypothèse en réalisant la synthèse partielle de l'α-conessine par deux voies différentes : en particulier, en faisant agir l'azoture de sodium sur le tosyloxy-3β conanène-5, 38, dissous dans le D. M. S. O. (10 d). Cette réaction, comme il a été signalé, a conduit à un mélange de trois azides qui a été réduit, puis méthylé et enfin fractionné par chromatographie sur couche mince de silice. L'α-conessine ainsi préparée est bien identique à la conkuressine décrite par TSCHESCHE, mais les amines primaires intermédiaires n'ont pu être isolées. C'est pourquoi, lorsque CERNY et SORM ont séparé des bases totales du Kurchi une nouvelle base à laquelle ils attribuaient la structure d'un amino-3α conanène-5 (10 e), celle-ci n'a pu être confirmée définitivement que par comparaison avec l'un des échantillons de notre synthèse.



38



56 R = N_3
57 R = NH_2
58 R = NHAc
60 R = $N(CH_3)_2$

Le tosylate de latifoline, 38, soumis à l'action de l'azoture de sodium dans la N-méthylpyrrolidone, conduit à l'azido-3α conanène-5 cristallisé, 56.

La réduction de ce produit par l'hydrure d'aluminium-lithium dans l'éther donne l'α-conamine, 57, cristallisant très difficilement dans l'éther saturé d'eau ; l'α-conessine, 60, est obtenue par méthylation par la méthode d'Eschweiler-Clarke (95) ; ses constantes sont identiques à celles données par LABLER.

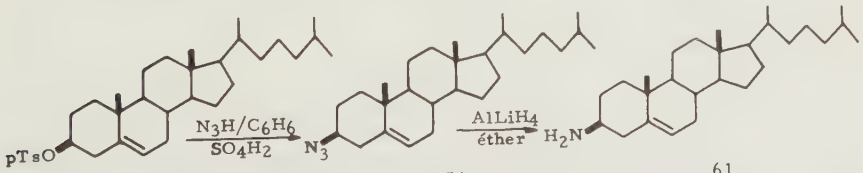
CONSERVATION DE LA CONFIGURATION DES TOSYLOXY-3β Δ_5 STEROIDES TRANSPOSITION HOMOALLYLIQUE

Il a été montré précédemment que le faible rendement en azido-3β Δ_5 stéroïde, obtenu par application à une amine stéroïdique de la réaction proposée par D.H.R. BARTON, est dû d'une part à la présence d'une fonction basique dans la molécule, d'autre part à la réaction compétitive du solvant.

On pouvait donc penser que cette difficulté serait levée s'il était possible de réaliser une réaction de substitution dans un solvant non nucléophile et en milieu acide, puisque dans ces conditions le phénomène "i" stéroïde conduit, par transposition homoallylique des composés cyclo-3,5 6β intermédiaires, aux composés 3β Δ_5 thermodynamiquement les plus stables.

Le réactif devait, en outre, être facilement transformable en fonction amine primaire.

Le tosyloxy-3β cholestène-5, 44, a donc été traité par une solution benzénique d'acide azothydrique, en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique : l'azido-3β cholestène-5, 54, a été obtenu, mais avec un faible rendement.



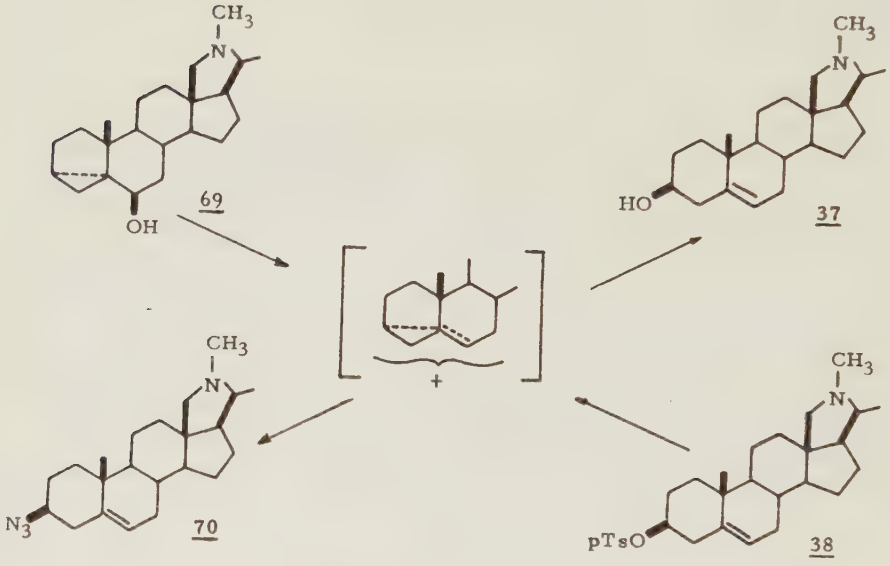
44 54 61

Cette nouvelle réaction, appliquée au tosylate de latifoline 38, aurait cependant pu permettre de préparer l'azido-3β conanène-5 et, par réduction, la CONAMINE, 6.

Mais, deux faits ont attiré notre attention :

- 1 - la substitution nucléophile des tosyloxy-3β Δ_5 stéroïdes par N_3H, avec rétention de configuration, s'effectue selon le mécanisme "i" stéroïde, c'est-à-dire par l'intermédiaire du cation stéroïde;

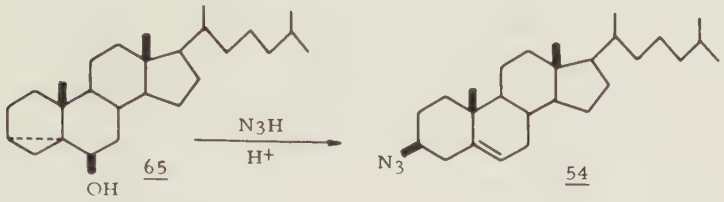
- 2 - le même mécanisme est mis en jeu lors de la préparation de la latifoline elle-même, puisque cet alcaloïde est obtenu par transposition homoallylique du cyclo-3,5 conanol-6α, produit de réduction de la cyclo-3,5 conanone-6, préparée par PAPPO (35).



Les conditions dans lesquelles un cyclo-3,5 hydroxy-6 stéroïde pouvait conduire au composé azido-3β Δ_5 correspondant, par substitution par l'acide azothydrique en présence de catalyseur acide, ont donc été étudiées.

• Nos essais préliminaires ont porté sur la réaction de l'acide azothydrique en présence d'acide sulfurique sur le cyclo-3,5 cholestanol-6β, 65, dissous dans le benzène anhydre. L'azido-3β cholestène-5

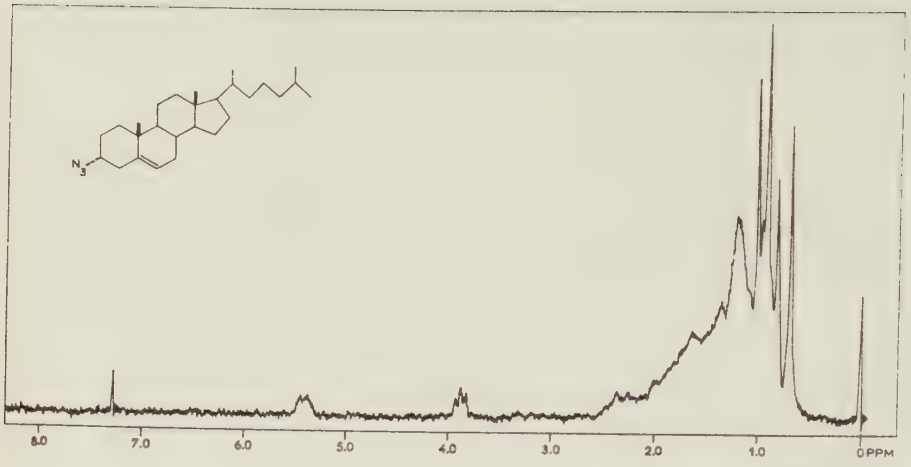
54, a été isolé avec un rendement voisin de 50%. Aucune trace de cyclo-3,5 azido-6β cholestane ou azido-3α cholestène-5 n'a pu être mise en évidence.

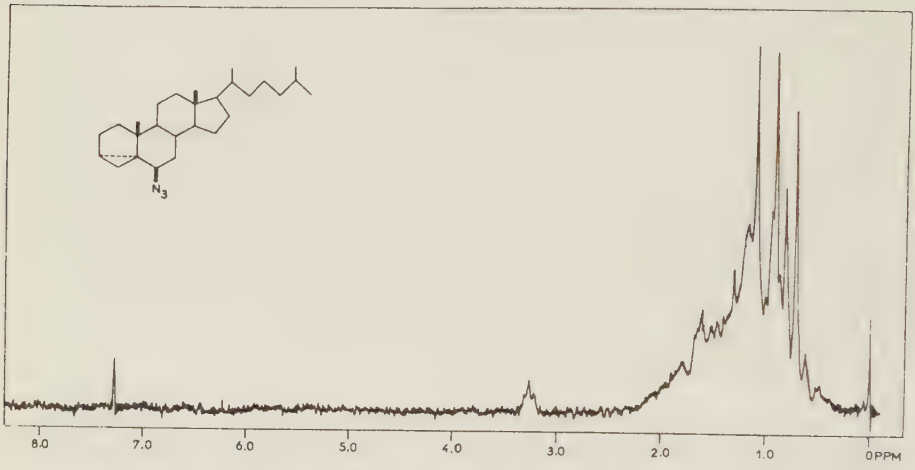


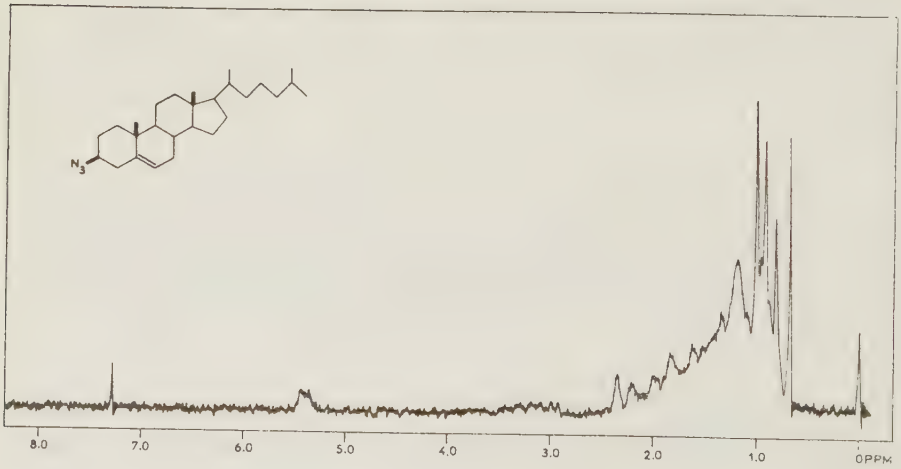
Le spectre I.R. de l'azide ainsi préparé présente les absorptions du groupe azido N≡N à 2080cm^{-1}, C-N à 1250cm^{-1} et celles de la double liaison à 1666 et 800 cm^{-1}. Son spectre de R.M.N. est caractérisé par la présence d'un proton oléfinique : multiplet à δ=5,35 ppm. Son spectre de masse ne donne pas de pic moléculaire mais un pic à m/e 383, soit M-28, c'est-à-dire correspondant à la perte d'une molécule d'azote. La structure de l'azido-3β cholestène-5, 38, dont les constantes sont par ailleurs voisines de celles données par BARTON (31) et par JONES (70), est démontrée par sa réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium, en amino-3β cholestène-5, 61, dont les constantes sont identiques à celles décrites dans la littérature (25). La présence de cette fonction amine primaire est confirmée par la préparation d'un chlorhydrate, 62, d'un dérivé N-acétyl, 63, et d'un dérivé isopropylidénique, 64

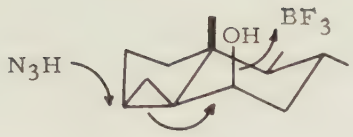
Mais, les conditions opératoires utilisées dans cette réaction, en particulier la catalyse sulfurique, ne pouvaient permettre une application directe de la méthode à des molécules azotées basiques : les sulfates d'alcaloïdes sont, en effet, insolubles dans le benzène. L'acide sulfurique a donc été remplacé par le trifluorure de bore, acide de Lewis, sous forme de son complexe monoéthéré : l'azido-3β cholestène-5, décrit précédemment, a été obtenu quantitativement (73).

Mais, avant d'appliquer cette nouvelle réaction à la synthèse de la conamine, il a paru intéressant de préciser son mécanisme : s'agissait-il d'un réarrangement homoallylique, était-il impossible d'envisager un mécanisme concerté de type S_N2' dans ces nouvelles conditions réactionnelles : benzène anhydre et éthérate de BF_3 ?


N3
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0PPM


N3
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0PPM


N3
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0PPM



Pour répondre à cette question, le cyclo-3α, 5α hydroxy-6β cholestane, 65, a été soumis à l'action de l'acide azothydrique en solution benzénique anhydre, mais en présence de faibles quantités de fluorure de bore (1/20 de mole, alors que la précédente opération avait été conduite mole à mole (74)). Après un temps de réaction normal de 4 heures, à la température du laboratoire, un azide cristallisé est isolé : différent de l'azido-3β cholestène-5 et possédant les mêmes constantes que le cyclo-3, 5 azido-6β cholestane, 53, décrit par JONES (70). La structure de cet azide est d'ailleurs démontrée par sa réduction en cyclo-3, 5 amino-6β cholestane, 66, précédemment décrit par SUMMERS et coll. (75).

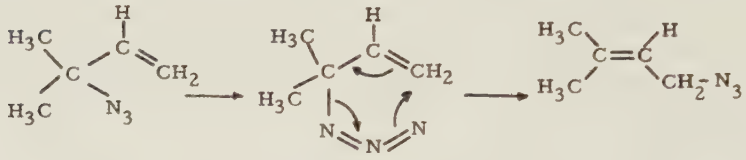
Son spectre de R. M. N. est caractérisé par un ensemble de signaux correspondant au $-CH_2$ cyclopropanique vers 0, 4ppm et un triplet à 3, 26ppm. Ce déplacement chimique est celui d'un proton situé en α d'un hétéroatome; il s'agit donc de l'hydrogène porté par le carbone 6. L'allure du signal correspond à des couplages de faible constante, a-e ou e-e ; un couplage a-a doit être exclu. Il en résulte que l'hydrogène en position 6 ne peut être qu'équatorial ; le groupement azido a bien une orientation 6β.

Il est donc démontré que dans les conditions réactionnelles décrites, le premier produit formé par action de N_3H sur un cyclo-3, 5 hydroxy-6β stéroïde est le cyclo-3, 5 azido-6β stéroïde correspondant : le mécanisme ne peut donc être qu'un mécanisme ionique.

Il restait donc à prouver que la formation de l'azido-3β Δ_5 stéroïde obtenu pur, en présence d'un excès de catalyseur acide, résultait bien d'une transposition du cyclo-3, 5 azido-6β stéroïde initial. A cet effet, le cyclo-3, 5 azido-6β cholestane, 53, a été traité en solution benzénique anhydre, par une mole de BF_3 dans les conditions habituelles, mais sans nouvelle addition d'acide azothydrique. L'azido-3β cholestène-5, 54, a été isolé de la réaction avec un rendement de 75%.

65 53 54

Si la transposition de l'azide 6β en azide 3β est ainsi bien établie, il n'en est pas de même de son mécanisme. Il est, en effet, connu que certains azides allyliques peuvent subir des réarrangements internes non ioniques, qui conduisent soit à un simple isomère (76), soit à des triazines cycliques.



On pouvait donc se demander si, contrairement à l'hypothèse initiale, la transposition de l'azide 6β ne se faisait pas de la même manière en raison du voisinage du cycle cyclopropane et de la géométrie des cycles A et B, telle qu'elle apparaît sur les schémas classiques (fig. I).

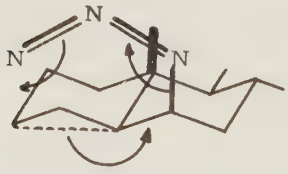


Fig. I

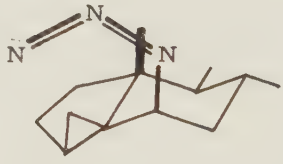


Fig. II

Cette hypothèse semble déjà peu vraisemblable lorsque l'on observe, sur des modèles, la géométrie réelle des cycles A et B (fig. II).

On sait, d'autre part, que de telles transpositions S_Ni' sont, par définition, insensibles à la nature du solvant dans lequel elles sont effectuées ; elles ne nécessitent pas de catalyseur (78). Ces deux points ont été étudiés.

1 - Nature du solvant : le cyclo-3,5 azido-6β cholestane, 53, chauffé dans l'acide acétique anhydre donne l'acétyl-3β cholestène-5, 67, sans traces d'azido-3β cholestène-5, alors que ce dernier, dans les mêmes conditions, reste inchangé.

2 - Catalyseur : le cyclo-3,5 azido-6β cholestane, 53, chauffé dans le benzène anhydre, en l'absence de tout catalyseur, reste inchangé.

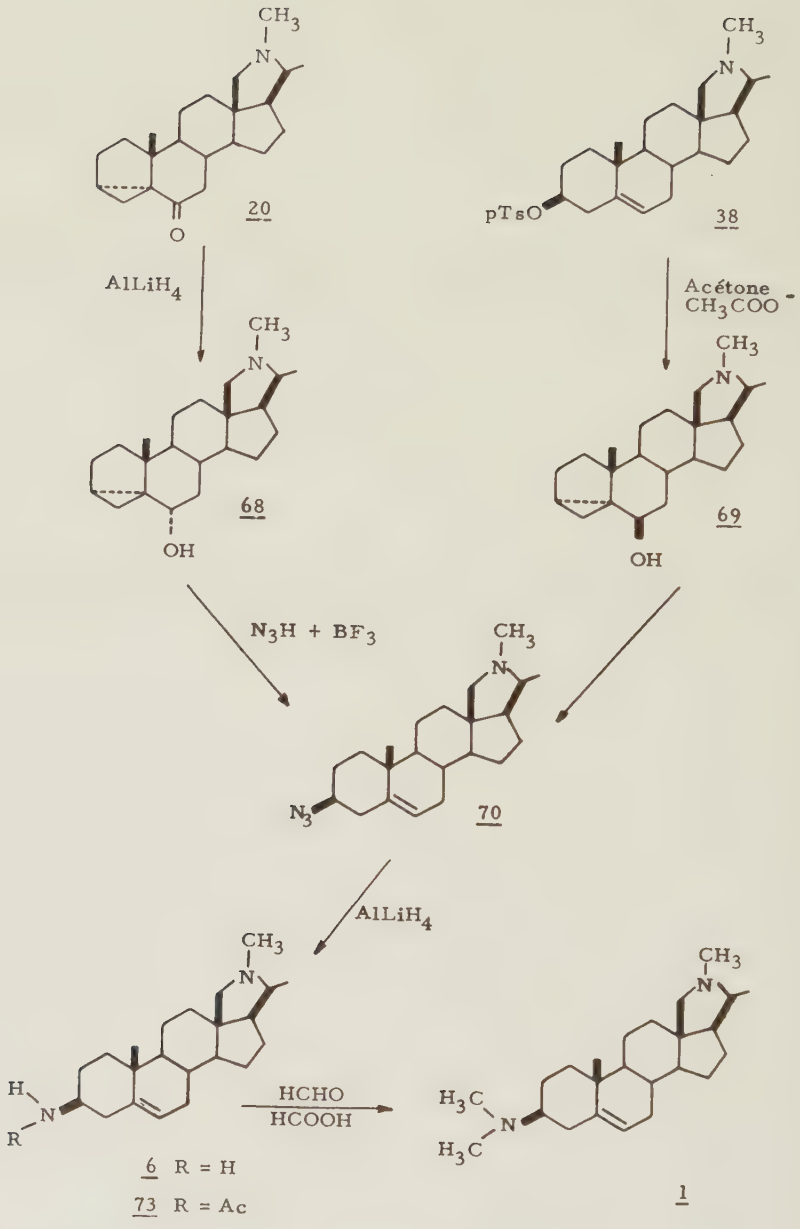
La transposition du cyclo-3,5 azido-6β cholestane ne s'effectue donc par par un mécanisme interne S_Ni', mais par une transposition ionique homoallylique catalysée en milieu acide.

Les réactions de substitution d'un tosyloxy-3β Δ_5 stéroïde ou d'un cyclo-3,5 hydroxy-6 stéroïde par l'acide azothydrique dans le benzène, en présence de catalyseur acide, sont donc un nouvel exemple de la réactivité particulière du "cation stéroïde". Cette nouvelle réaction permet d'accèder stéréospécifiquement, après réduction soit aux amines primaires 3β Δ_5, soit aux amines primaires cyclo-3,5 6β.

APPLICATION A LA

SYNTHESE D'ALCALOIDES

STEROIDIQUES


CH3
N
O
20
AlLiH4
68
OH
pTsO
38
Acétone
CH3COO-
69
OH
N3H + BF3
N3
70
AlLiH4
H
N
R
HCHO
HCOOH
H3C
N
H3C
6 R = H
73 R = Ac
1

CONAMINE

SYNTHESE -

Deux produits peuvent servir de matière première : les cyclo-3,5 conanols 6α et 6β.

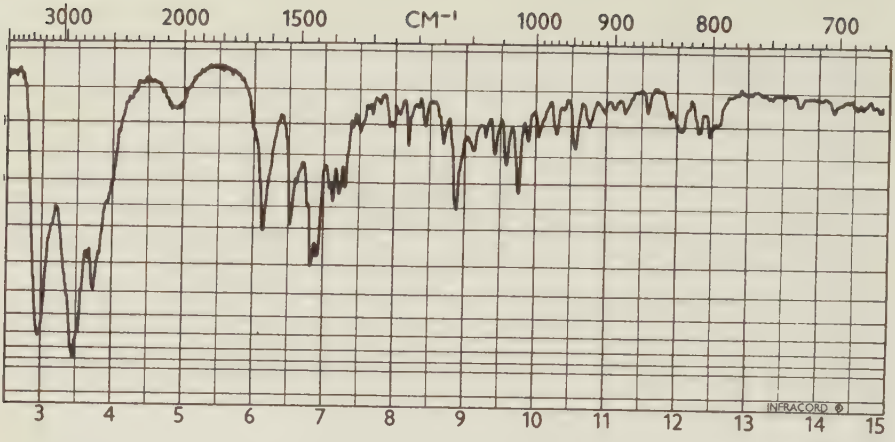
Le premier, 68, est obtenu par réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium ou le borohydrure de potassium de la cyclo-3,5 conanone-6, 20, dont la préparation par la méthode de PAPPO (35) a été donnée au début de cet exposé.

Le second, 69, peut être obtenu par solvolyse par l'acétone aqueuse, en présence d'acétate de sodium, du tosylate de latifoline déjà préparé, 38. Afin d'éviter l'interaction de la fonction azotée basique, celle-ci est préalablement neutralisée par l'acide p-toluènesulfonique.

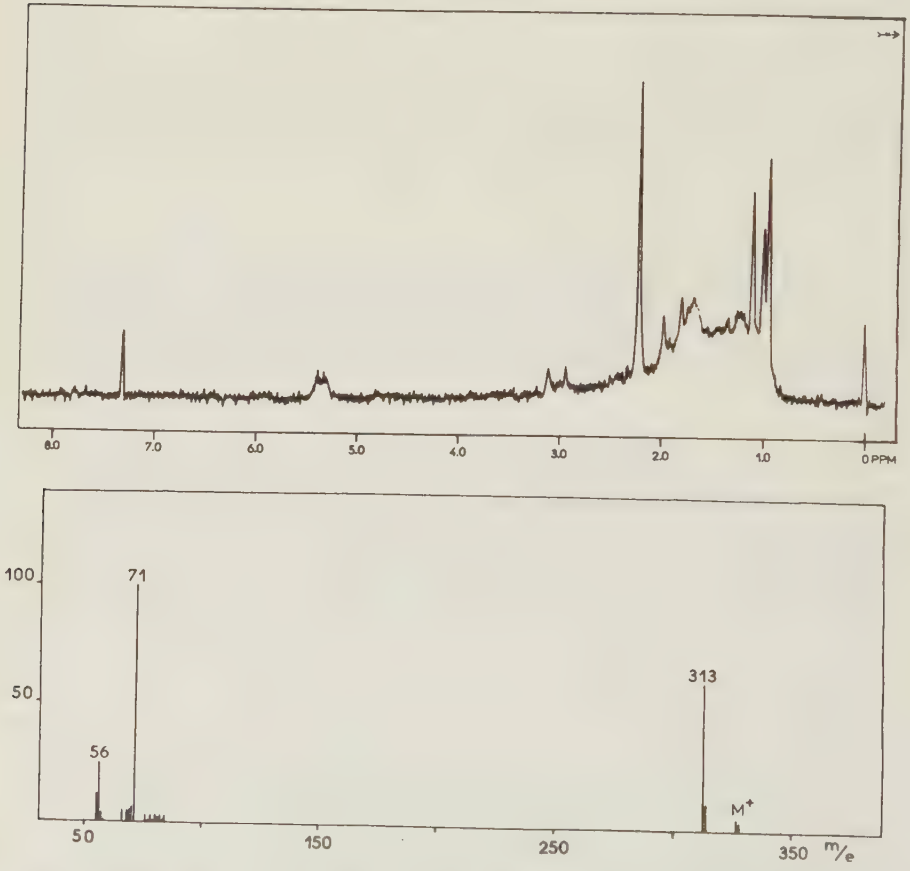
Le traitement de ces deux alcools par la méthode à N_3H/BF_3 précédemment mise au point donne, avec un rendement quantitatif, l'azido-3β conanène-5, 70, comme seul produit de la réaction. La réduction du groupement azido par $AlLiH_4$ conduit à une amine primaire 3β Δ_5 qui doit être identique à la conamine, 6.

DISCUSSION -

La conamine a été obtenue pour la première fois par S. SIDDIQUI (6), puis retrouvée par R. TSCHESCHE et A. C. ROY (9), mais les constantes physiques données par ces auteurs diffèrent quelque peu ; elles n'avaient pu être vérifiées jusqu'à présent en raison de la rareté du produit naturel.



SPECTRE I.R. DU CHLORHYDRATE DE 3β-CONAMINE



SPECTRES DE R.M.N. ET DE MASSE DE LA 3β-CONAMINE

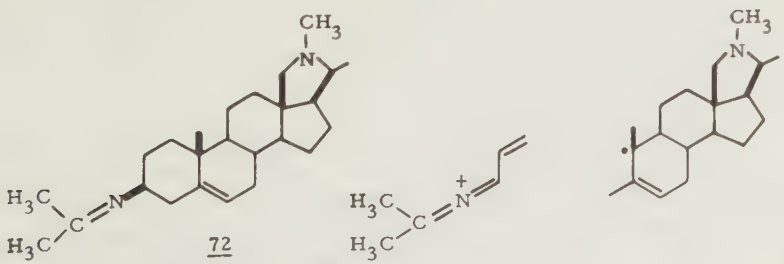
Un seul fait était certain : la méthylation de la conamine par la méthode d'Eschweiler-Clarke donne la conessine et la structure d'un amino-3β conanène-5 n'avait été proposée que par élimination des autres possibilités. D'autre part, S. SIDDIQUI a obtenu la conamine cristallisée dans l'éther de pétrole, contenant de petites quantités d'acétate d'éthyle et signale que, par ébullition dans ce dernier solvant, la conamine donne un composé à haut point de fusion, F 222-240° (N-acétyl, F 222° ?). Cet auteur indique également que la conamine, recristallisée dans l'acétone, présente un point de fusion de 128°. Celui-ci correspond, d'après nos résultats, à la N-isopropyl-conamine (F 130°).

TSCHESCHE et ROY purifient la conamine sous forme de chlorhydrate pur cristallisé dans l'acide chlorhydrique dilué. Ils préparent la base mais n'indiquent pas le solvant de cristallisation, F 97,5-101,5 α_D - 21° ($CHCl_3$) et pensent que le produit de S. SIDDIQUI est un mélange.

La conamine de synthèse cristallise difficilement dans l'éther de pétrole : son point de fusion, 97-98°, concorde avec celui donné par TSCHESCHE.

La structure de notre conamine est démontrée, d'une part par sa méthylation en conessine, 1, d'autre part par l'étude de son spectrogramme de masse dans lequel on note un pic moléculaire M^+ = 328, un pic M-15 = 313 et les pics m/e 71 et m/e 56 caractéristiques respectivement de l'hétérocycle de la conamine et d'une fonction $-NH_2$ en position 3 dans un stéroïde insaturé en 5,6 (79).

Cette structure est confirmée par la préparation d'un dichlorhydrate, 71, et d'un dérivé N-isopropylidénique, 72, présentant, dans son spectre I.R., l'absorption de la liaison C=N à 1665cm^{-1} et dans son spectre de masse, en plus des pics M^+ 368, M-15 = 353, m/e 71, un pic m/e 96 qui s'interprète ainsi :

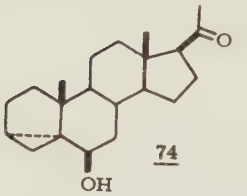


- Enfin, nous avons préparé une acétylconamine, 73, dont le spectre I.R. présente les absorptions d'un amide secondaire à 1650 et 1550cm^{-1}. Les spectres de R.M.N. de tous ces produits confirment leur structure et sont caractérisés par la présence du signal correspondant au proton oléfinique en 6 à 5,35ppm.

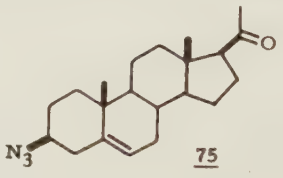
Ces résultats nous ont conduits à généraliser cette nouvelle méthode de préparation d'amines primaires 3βΔ_5 stéroïdes au deuxième type d'alcaloïdes stéroïdiques : les amines dérivées du prégnène-5.

L'i-prégnènolone, 74, ou cyclo-3,5 prégnane-ol-6β one-20 a été traitée par N_3H en solution benzénique sèche.

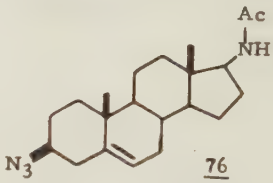
1 - En présence d'une mole de BF_3 : la réaction ne conduit pas à l'azido-3β prégnène-5 one-20, 75, car la fonction cétone en 20 réagit, en présence de BF_3, avec l'acide azothydrique, selon le mécanisme de la réaction de SCHMIDT (80), le produit obtenu est, en fait, l'azido-3β acétamido-17β androstène-5, 76.



74



75



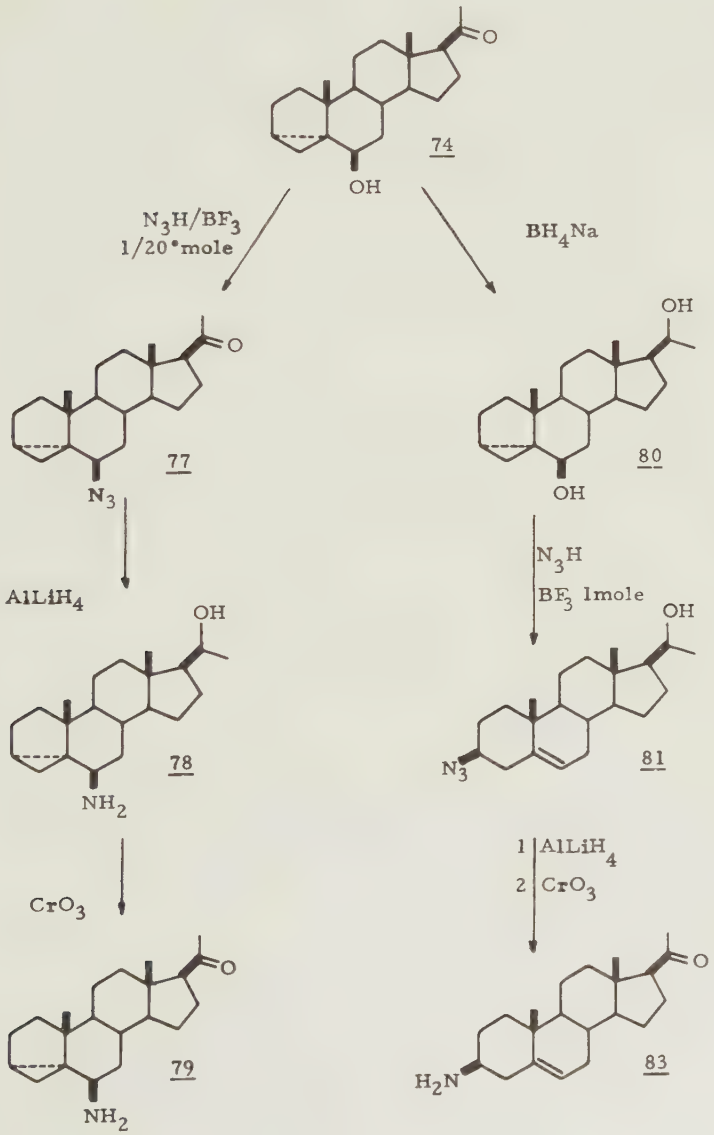
76

On pourrait ainsi accèder directement aux diamines 3β, 17β de la série androstane.

2 - En présence de 1/20 de mole de BF_3 : dans ces conditions, la fonction cétone en 20 reste inchangée, mais comme on devait s'y attendre, l'azido obtenu est le cyclo-3,5 azido-6β prégnane one-20, 77. Le cyclo-3,5 amino-6β prégnanol-20β ou i-holaphyllaminol, 78, facilement obtenu par réduction du groupement azido par $AlLiH_4$, est réoxydé en 20 et conduit à l'i-holaphyllamine dont le chlorhydrate, 79, est identique à celui déjà décrit par A. CAVE (81).

Notre méthode n'est donc pas applicable directement à des molécules comportant une fonction cétone ; il a été vérifié que le blocage du groupement carbonyle levait cette restriction, mais le rendement en produit azido-3β reste faible. Par contre, de bons résultats sont obtenus lorsque la réaction est effectuée en deux temps : isolement du

cyclo-3,5 azido-6β, suivi de sa transposition par BF_3 dans le benzène. Cependant, la méthode que nous avons choisie consiste à utiliser le cyclo-3,5 pregnanediol-6β,20β, 80, préparé par réduction de l'i-prégnénolone par le borohydrure de sodium dans le méthanol. L'ionisation de l'alcool en 6, assistée par sa conjugaison avec le cyclopropane, est beaucoup plus rapide que celle de l'alcool en 20 ; la réaction conduit quantitativement à l'azido-3β hydroxy-20β prégnène-5, 81, et par réduction à l'amine primaire correspondante 82. Une simple réoxydation en 20 donne l'holaphyllamine ou amino-3β prégnène-5 one-20, 83, avec un rendement de 90%/



La spectrométrie de R. M. N. s'est montrée particulièrement fructueuse dans l'étude des méthodes de synthèses des amino-stéroïdes.

Dans les trois séries envisagées : cholestène-5, prégnène-5 et conanène-5, les spectres des azido stéroïdes intermédiaires : cyclo-3,5 azido-6β, azido-3βΔ_5 et azido-3αΔ_5 sont caractérisés,

d'une part : par le déplacement chimique spécifique du proton en α du groupement N_3

d'autre part, par l'allure de son signal:

- triplet plus ou moins pur lorsque ce proton est équatorial (azido-3αΔ_5 et cyclo-3,5 azido-6β) ; on sait en effet que la valeur des couplages a-e et e-e est faible ;

- multiplet très large lorsque ce proton est axial (azido-3βΔ_5) ; on sait en effet que la valeur des couplages a-a est élevée.

De plus, le spectre de R. M. N. des "isostéroïdes" est caractérisé par le déplacement chimique du méthyl 19, par la présence d'un ensemble de signaux entre 0 et 0,7ppm, attribuables aux 3 protons cyclopropaniques.

Il a ainsi été possible de mettre à profit ces propriétés spectrales, pour apprécier quantitativement la composition de mélanges des 3 azido-stéroïdes isomères.

Les spectres de R. M. N. de tous les produits préparés ont été effectués systématiquement et sont donnés dans la partie expérimentale. Le tableau ci-contre donne seulement quelques exemples significatifs.

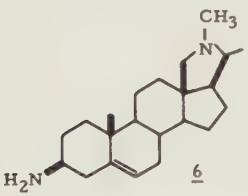
	méthyl 19	Proton oléfinique	Protons cyclopropaniques	H en α du groupement
Cholestane				
Azido-3α cholestène-5	1,01	5,4		3,83 T
Azido-3β cholestène-5	1,01	5,4	0,60	3,15-3,20 L
Cyclo-3,5 azido-6β cholestane	1,11			3,25 T
Amino-3α cholestène-5				
Amino-3β cholestène-5	1	5,35		2,50 L
Cyclo-3,5 amino-6β cholestane	1,08		0 à 0,70	2,40
Cyclo-3,5 cholestanone-6	1,03			
Cyclo-3,5 cholestanol-6β	1,06		0 à 0,70	3,45 T
Prégnane				
Azido-3α prégnène-5 one-20	1,01	5,4		3,88 T
Azido-3β prégnène-5 one-20	1,01	5,4		3,20 L
Cyclo-3,5 azido-6β prégnanone-20	1,11		0,45 à 0,80	3,25 T
Amino-3α prégnène-5 one-20	1,03	5,35		3,18
Amino-3β prégnène-5 one-20	1	5,3		2,5 L
Cyclo-3,5 amino-6β prégnanone-20	1,05		0 à 0,55	2,38
Cyclo-3,5 prégnanediol-6β, 20β	1,05		0,1 à 0,6	3,28 T
Conane				
Azido-3α conanène-5	0,95	5,4		3,83 T
Azido-3β conanène-5	0,95	5,4		vers 3,40 L
Amino-3α conanène-5	0,96	5,4		3,21
Amino-3β conanène-5	0,95	5,35		pas net
Cyclo-3,5 conanone-6	0,95		0,70	
Cyclo-3,5 conanol-6β	1,03		0 à 0,70	3,48 T
Cyclo-3,5 conanol-6α	0,88		0 à 0,80	3,90

L = large T = triplet

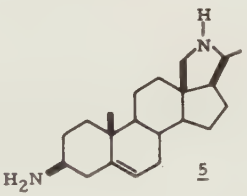
CONARRHIMINE - CONKURCHINE

CONESSIDINE

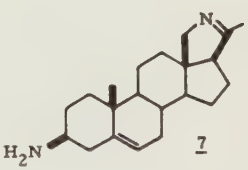
A partir de la conamine 6, il devenait possible de préparer la CONARRHIMINE 5 ou amino-3β N-déméthylconanène-5 et l'amino-3β N-déméthylconadiène-5, 20(N), dont la structure aurait été identique à celle de la conkurchine 7 si la proposition faite par TSCHESCHE d'une double liaison en 20 avait été exacte.



6



5



7

La conkurchine 7 et la conessidine 8 sont deux alcaloïdes isolés en 1933 par A. BERTHO et coll. des écorces du Kurchi (7). Dans une série de publications, entre 1933 et 1951, BERTHO a étudié la structure de la conkurchine et de quelques-uns de ses dérivés. En 1939, il en précise la formule brute $C_{21}H_{32}N_2$ et les constantes physiques. La conesssidine est décrite comme ayant la même formule brute, mais des constantes différentes et BERTHO soupçonne ces deux bases de former entre elles des associations moléculaires à point de fusion élevé, dissociables en milieu acide. L'analyse fonctionnelle, faite par BERTHO, au cours de son long travail, peut être résumée ainsi :

1 - Acétylation :

L'action de $(CH_3CO)_2O$ conduit, après recristallisation du produit de la réaction dans l'éthanol absolu à un dérivé que BERTHO décrit tout d'abord comme un "triacétate" F 263°, mais qu'en 1944, il montre être une diacétylconkurchine combinée à l'éthanol et de formule brute $C_{27}H_{42}O_3N_2$. Cette diacétylconkurchine peut être isolée sous forme d'un "hydrate" $C_{25}H_{38}O_3N_2$, F 182-183°. BERTHO fait alors remarquer que les produits à haut point de fusion signalés précédemment doivent être également des hydrates ou des alcoolates.

2 - Combinaison avec les aldéhydes :

Dans un brevet allemand, du 23 Avril 1940, BERTHO décrit le comportement de la conkurchine vis-à-vis des aldéhydes et montre qu'elle se combine, en particulier, avec l'aldéhyde salicylique pour donner une salicylalconkurchine. Cette réaction peut être mise à profit lors de l'extraction de la conkurchine qui, isolée alors avec un rendement de l'ordre de 16% à partir des bases totales, devient, après la conessine, le second alcaloïde de l'Holarrhena antidysenterica.

3 - Action de ICH_3 :

BERTHO obtient, par action de l'iodure de méthyle sur la conkurchine :

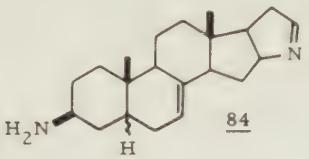
a) - un diiodométhylate de N-diméthylconkurchine
b) - un monoiodométhylate de conkurchine qui, après alcalinisation conduit à une base extractible par l'éther et donnant un salicylidène cristallisé sous forme d'éthanolate ou de méthanolate.

L'iodométhylation de la salicylalconkurchine donne le monoiodométhylate de salicylalconkurchine, 102. Celui-ci, traité en milieu alcalin, se transforme en une pseudo-base qui, par cristallisation dans l'éthanol ou le méthanol, conduit aux éthanolate et méthanolate obtenus précédemment à partir du monoiodométhylate de conkurchine.

4 - Etude des doubles liaisons :

BERTHO démontre la présence de deux doubles liaisons ; l'une de celles-ci est facilement hydrogénable et la dihydroconkurchine obtenue est méthylée en un produit identique à la conessine, ce qui fixe la position de la deuxième double liaison en 5,6. Les deux doubles liaisons ne sont pas conjuguées.

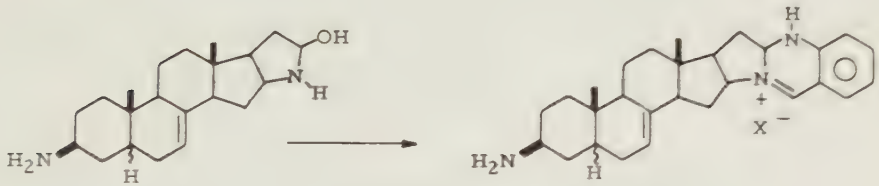
BERTHO conclut de l'ensemble de ces travaux que la conkurchine possède une fonction amine primaire en 3β avec une double liaison 5,6 et une double liaison C=N- dans l'hétérocycle E qui est alors une Δ_1 pyrroline. Il propose la formule 84, basée sur celle qu'il a donnée lui-même pour la conessine.



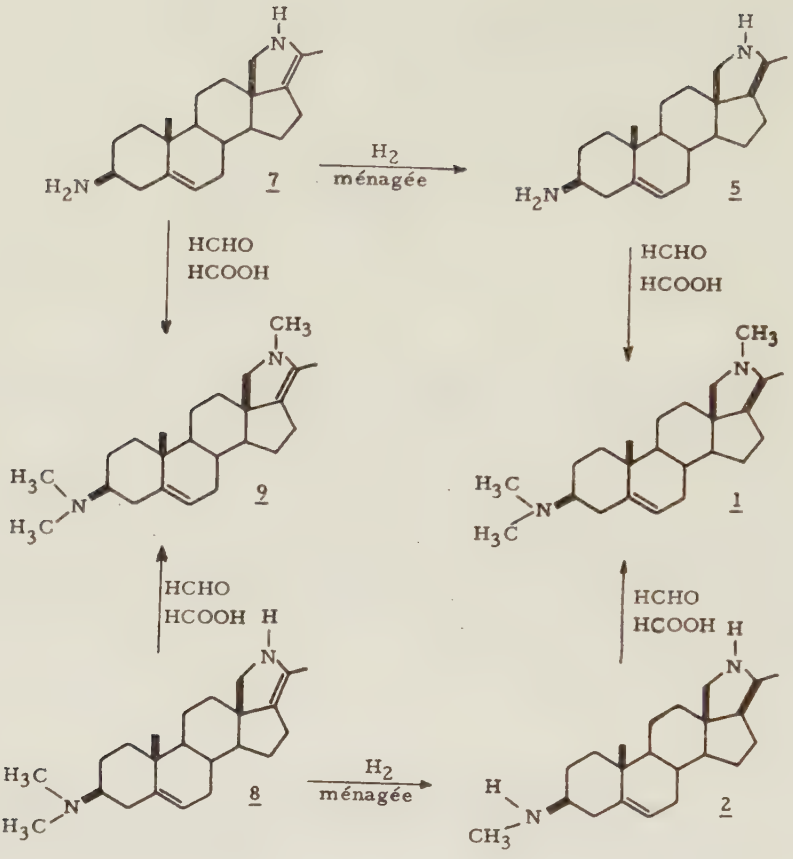
84

Pour étayer son hypothèse, BERTHO soumet la conkurchine à une réaction caractéristique des Δ_1 pyrrolines :

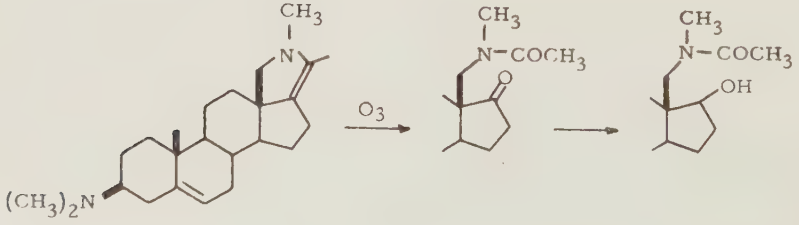
La conkurchine, comme les pyrrolines étudiées par SCHÖPF (82) se condense en milieu neutre ou faiblement acide à 25° avec l'O-aminobenzaldéhyde pour donner le dérivé dihydroquinazolinium de la conkurchine. BERTHO formule d'ailleurs la conkurchine dans cette réaction sous forme d'un hydrate obtenu par addition d'une molécule d'eau sur la double liaison de la pyrroline.



En 1956, TSCHESCHE et ROY reprennent l'étude de l'Holarrhena antidysenterica, isolent la conessidine et démontrent que cet alcaloïde est une N-méthylconkurchine $C_{22}H_{34}N_2$ donnant la conimine, 2 par hydrogénation ménagée. Ces auteurs proposent alors pour la conkurchine et la conessidine les formules 7 et 8 et isolent une triméthylconkurchine, 9, qui serait identique au produit de méthylation de la conkurchine par la méthode d'Eschweiler-Clarke. La double liaison du cycle pyrrolidinique est placée en position 17(20), c'est-à-dire Δ_2-pyrroline et la formule de BERTHO est adaptée à celle de la conessine qui vient d'être démontrée par HAWORTH (8 c).



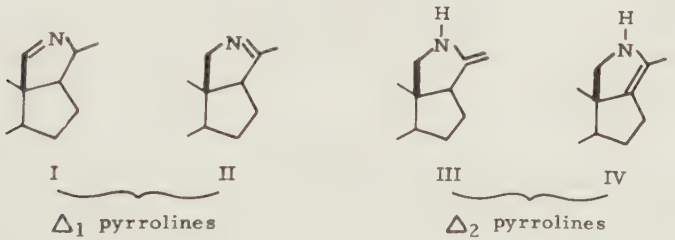
Le principal argument donné par TSCHESCHE pour cette nouvelle position est l'obtention d'acide acétique par action de l'ozone sur la conessidine et la triméthylconkurchine : ce résultat correspond à une coupure entre les carbones 17 et 20, selon le schéma :



Mais, cette structure est déjà mise en doute par JEGER et PRELOG (19) qui suggèrent la possibilité d'une double liaison exocyclique 20 (21).

DISCUSSION DE LA POSITION DE LA DOUBLE LIAISON HETEROCYCLIQUE -

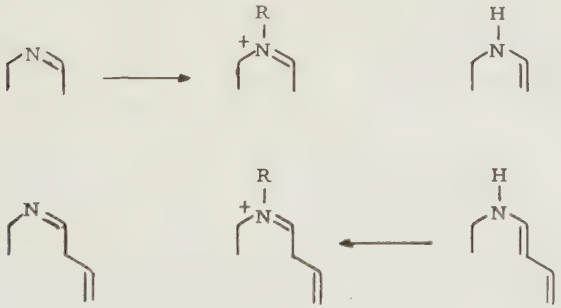
La double liaison de l'hétérocycle peut, à priori, occuper quatre positions :



III Hypothèse de JEGER et PRELOG
IV Hypothèse de TSCHESCHE

L'étude de tels systèmes énamine $\rightleftharpoons$ imine a été entreprise en 1956 par B. WITKOP (83) ses conclusions sont les suivantes :

- Les imines sont plus stables que les énamines correspondantes. Seule une conjugaison semble pouvoir stabiliser ces dernières.



- Par contre, toute quaternarisation de l'azote conduit à un dérivé iminium caractérisé par la position I. R. de la bande $C = \overset{+}{N} =$ même si l'énamine initiale est conjuguée.

- Dans le même article, B. WITKOP démontre d'autre part que l'ozonolyse, contrairement à ce que pense TSCHE-TSCHE, ne peut servir à distinguer l'une ou l'autre structure car le même intermédiaire doit intervenir dans les deux cas.

D'autres auteurs ont complété ces résultats en étudiant les pyrrolines substituées en α de l'azote. Ils tirent les mêmes conclusions (84) seules les structures énamines tertiaires peuvent être stables (85).

Enfin, plus récemment, deux séries de travaux ont confirmé ces constatations :

1) - R. GRIOT et F. WAGNER-JAUREGG (86) ont étudié des cyclisations d'oximes du type I, et ont démontré que la base obtenue existe sous forme imine. Ces auteurs considèrent cependant que les produits d'acétylation et d'iodométhylation de cette Δ_1-pyrroline doivent être interprétés comme le dérivé N-acétylé et l'iodhydrate de la forme énamine tautomère (II) (schéma 1).

Schéma 2

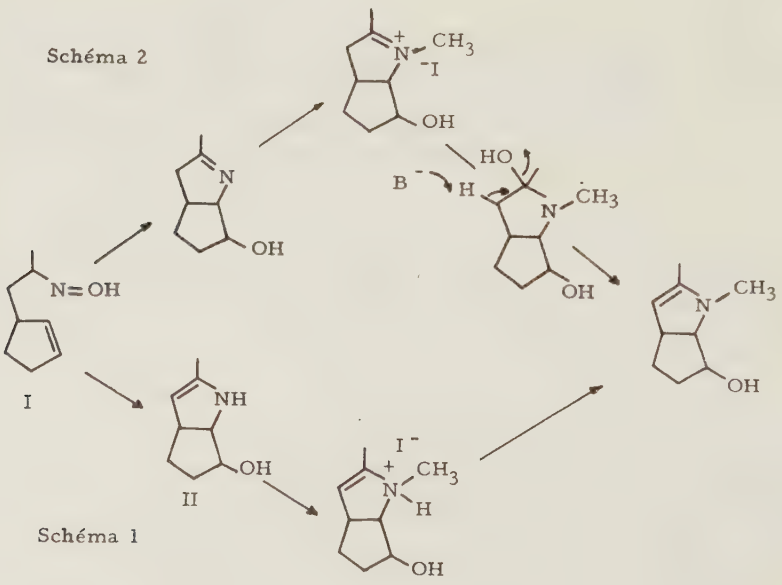
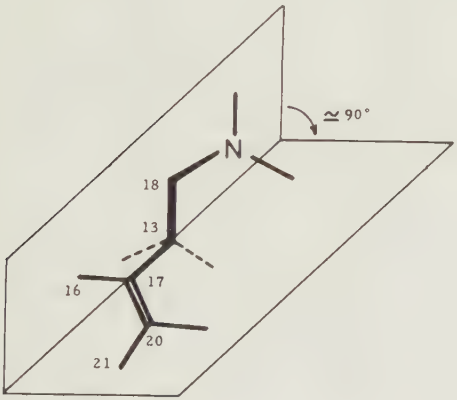


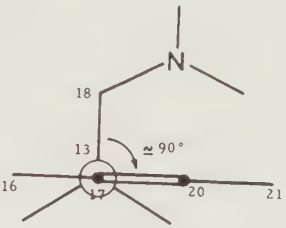
Schéma 1

Il ne semble pourtant pas nécessaire de poser cette hypothèse car la forme imine explique parfaitement les résultats expérimentaux (schéma 2).

2) - V. CERNY et F. SORM (87) ont montré que l'élimination d'acide chlorhydrique à partir de la chloramine correspondant à la N-déméthylconanine conduit à un dérivé comportant une double liaison dans l'hétérocycle azoté en position 20(N) et non en 17(20), ni 20(21), ni 18(20). Ce résultat est en accord avec celui de JEGER (88).

Il est donc peu vraisemblable que la conkurchine soit une Δ_2 pyrroline comme le propose R. TSCHESCHE. D'ailleurs, la formule de cet auteur semble devoir être, de toutes façons, éliminée pour des raisons purement géométriques. Il apparaît, en effet, impossible de construire le modèle d'une conanine comportant une double liaison en 17(20) puisque les carbones 13, 16, 17, 20 sont alors coplanaires et que l'angle dièdre 20, 17, 13, 18 est voisin de 90°.



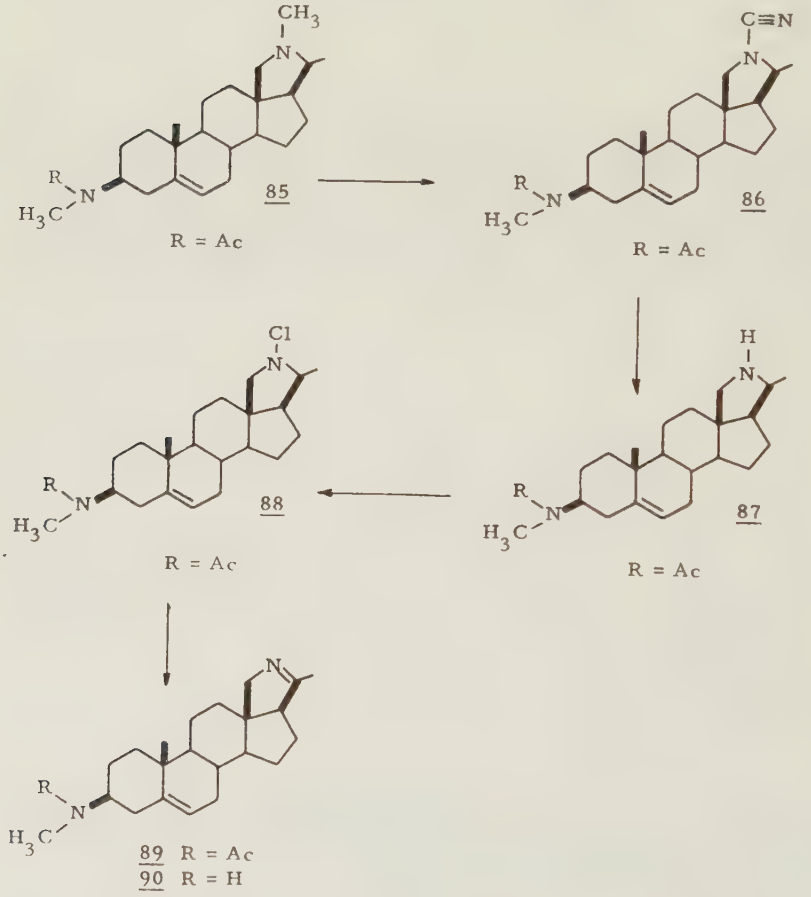


Donc, si la conkurchine possède une double liaison liée au carbone 20, celle-ci doit être en position 20(N), c'est-à-dire correspondre à une structure Δ_1-pyrroline.

Cette conclusion nous a conduits à préparer par des méthodes de synthèse partielle le méthylamino-3β N-déméthylconadiène-5, 20(N) et l'amino-3β N-déméthylconadiène-5, 20(N) qui doivent être identiques respectivement à la conessidine et à la conkurchine.

METHYLAMINO-3β N-DEMETHYLCONADIENE-5, 20(N)

L'isoconessimine étant plus facilement accessible, à partir de la conessine, que la conamine, la première synthèse partielle des dérivés de cette série a été celle du méthylamino-3β N-déméthylconadiène-5, 20(N) (89).



La N-acétylisoconessimine, 85, est déméthylée par la méthode de VON BRAUN au bromure de cyanogène (89) par l'intermédiaire de la cyanamide, 86, en N-acétyl-3β conimine, 87. La chloramine correspondante, 88, traitée par un alcoolate de Na conduit, par élimination d'HCl, à l'acétylméthylamino-3β N-déméthylconadiène-5,20(N), 89, qui, par hydrolyse alcaline, donne le méthylamino-3β N-déméthylconadiène 5,20(N), 90. Mais, les constantes de ce produit et de ses dérivés sont totalement différentes de celles décrites par R. TSCHESCHE pour la conessidine qui ne peut donc avoir une telle structure.

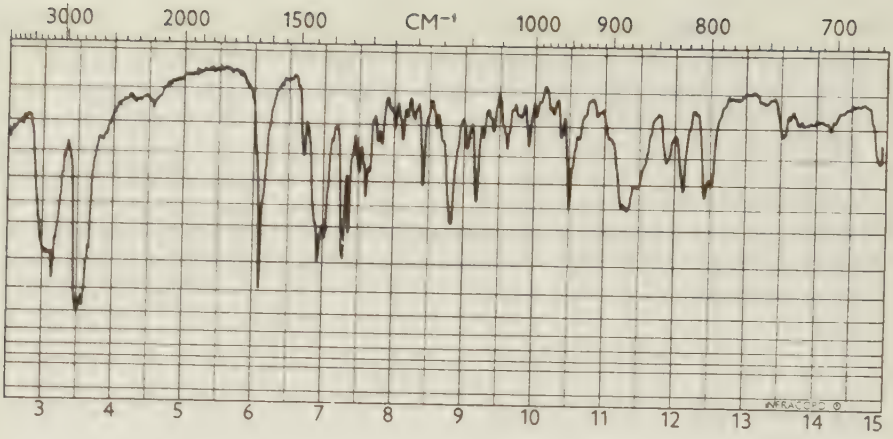
AMINO-3β N-DEMETHYLCONANENE-5 OU CONARRHIMINE

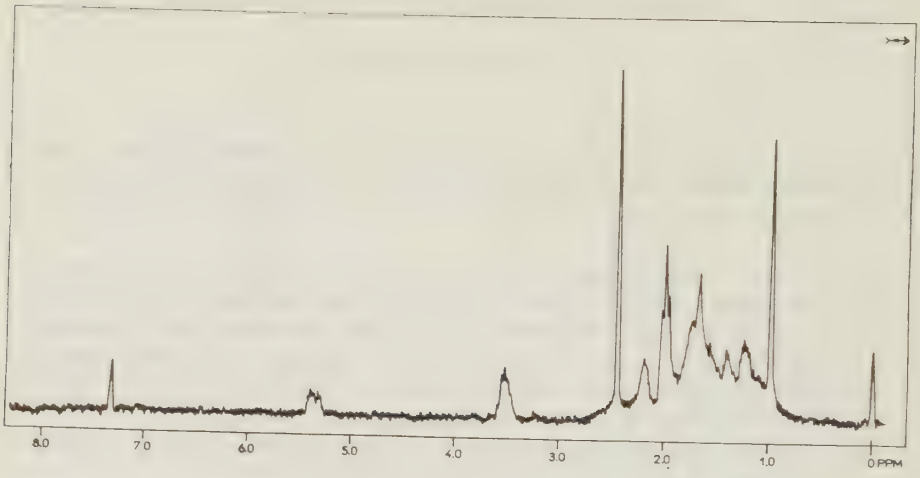
La conamine étant accessible par la méthode décrite dans la première partie de cet exposé, c'est cet alcaloïde qui nous a servi de matière première.

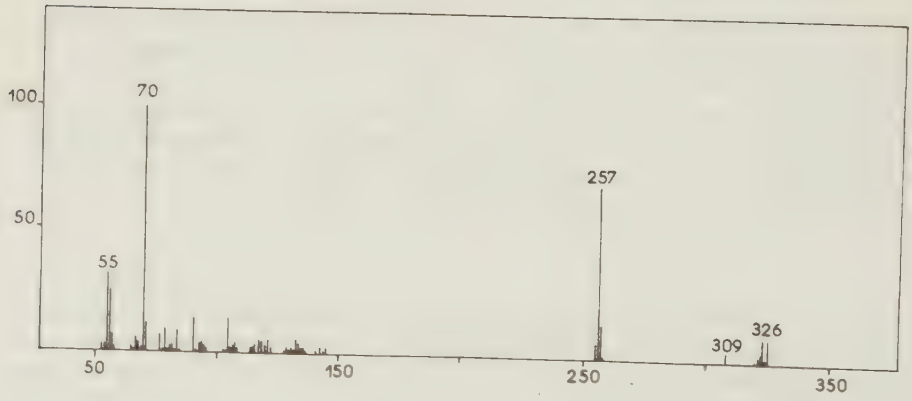
La N-acétylconamine, 73, a été déméthylée par la méthode précédemment utilisée pour l'acétyl isoconessimine. Cependant, quand la cyanamide intermédiaire 91 est saponifiée par la potasse 6 N pendant 48 heures, les groupes N-acétyl et cyanamide sont hydrolysés simultanément et l'on obtient directement l'amino-3β N-déméthylconanène-5 ou conarrhimine 5. Ce produit n'ayant pas été isolé en tant que produit naturel, les constantes de ses principaux dérivés sont données dans la partie expérimentale.

Une hydrolyse partielle plus douce de la cyanamide 91, par la potasse 2 N pendant 24 heures, ne conduit pas à l'acétamido-3β N-déméthylconanène-5 pur, 94. A côté de ce produit, on isole, en effet, un composé cristallisé dans le spectre I.R. duquel on relève la présence d'une fonction amide tertiaire. Son spectre de R.M.N. est caractérisé par un signal à 4,6ppm, qui peut être attribué aux protons d'un groupe $-CONH_2$ (intégration = 2H).

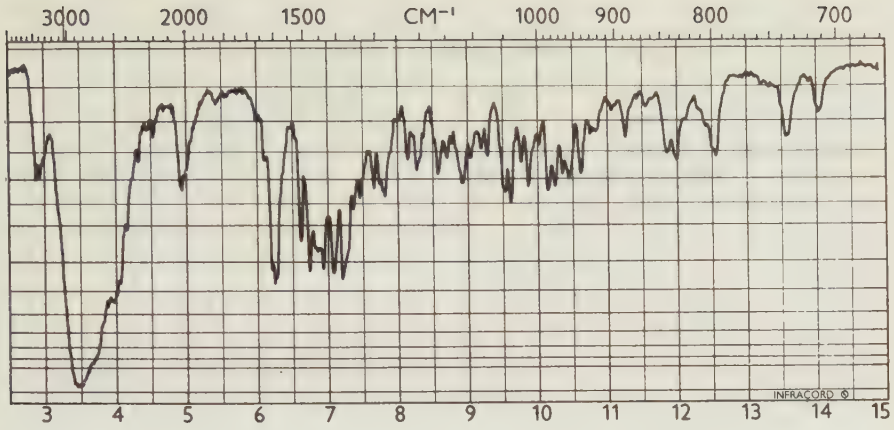
Ce produit résulte d'une hydrolyse partielle de la cyanamide conduisant à une urée substituée, 95. En effet, son hydrolyse, selon la méthode décrite par R.B. WOODWARD (90), donne l'amine secondaire correspondante, c'est-à-dire la N-acétylconarrhimine attendue 94.



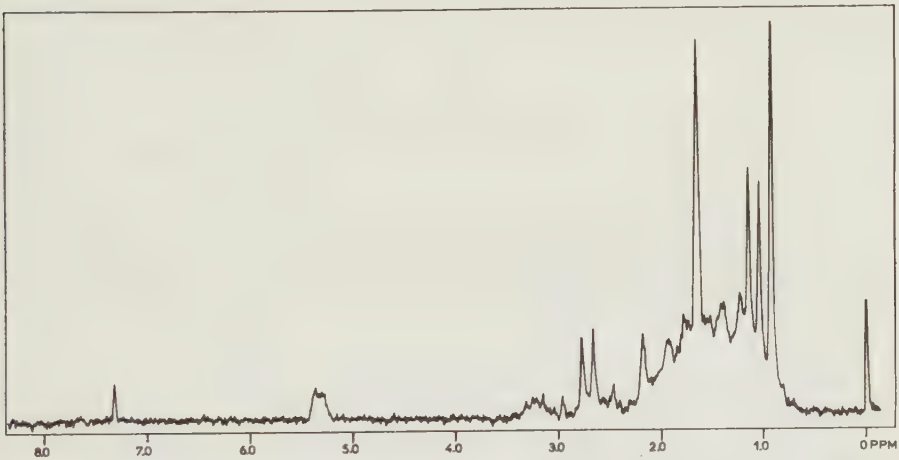


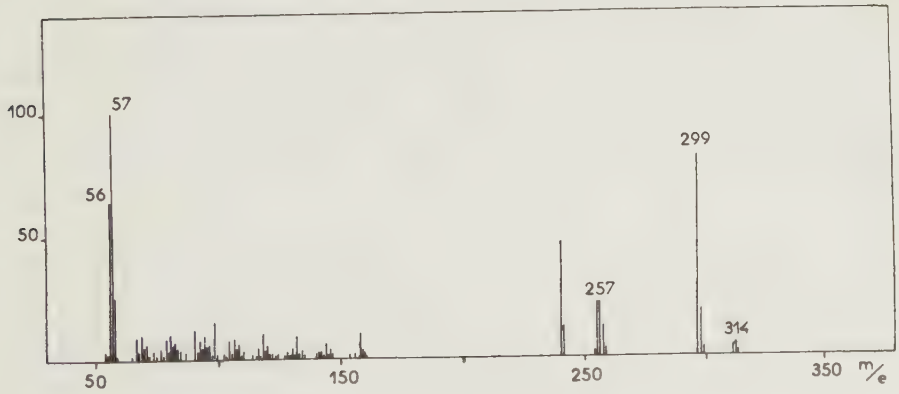


SPECTRES I.R., de R.M.N. et de MASSE du
METHYLAMINO-3β N-DEMETHYLCONADIENE-5, 20(N)

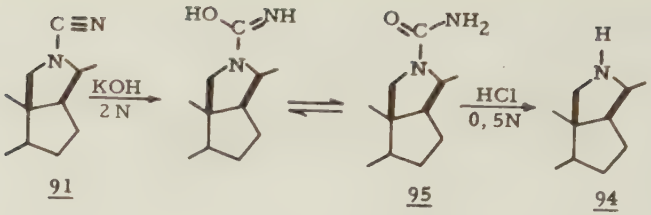


SPECTRE I.R. DU CHLORHYDRATE DE CONARRHIMINE





SPECTRES DE R.M.N. ET DE MASSE DE LA CONARRHIMINE



91 95 94

Il est donc possible d'hydrolyser certaines cyanamides dans des conditions moins drastiques que celles utilisées dans la méthode de VON BRAUN, en opérant en deux temps :

Hydrolyse alcaline	KOH N ou 2 N
Hydrolyse acide	HCl 0, 5 N ou N

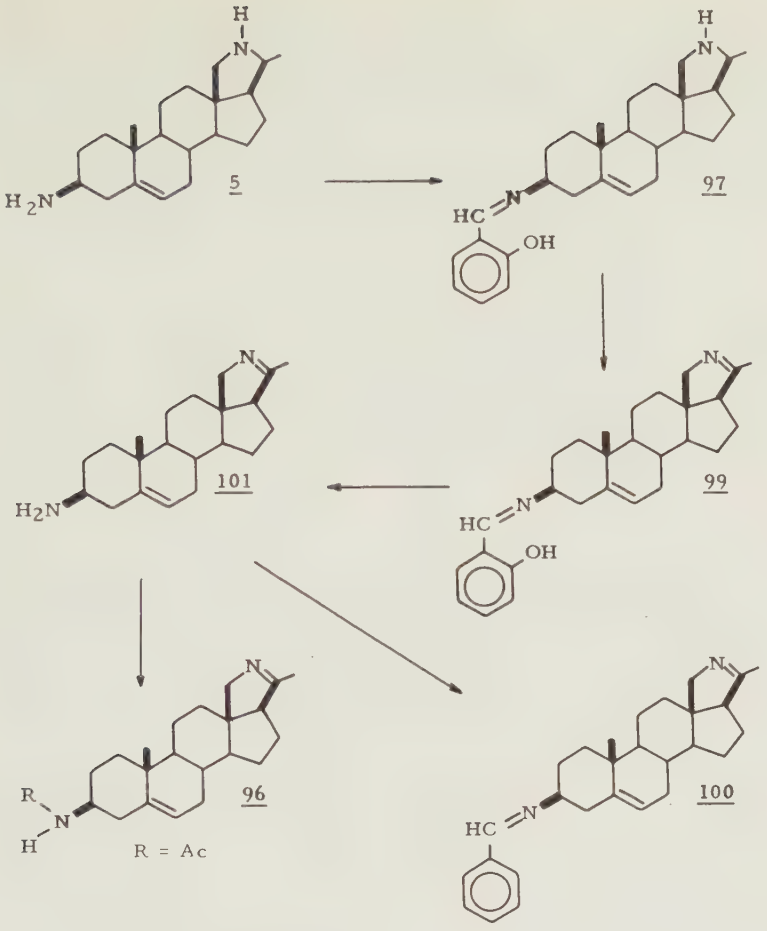
Cette méthode permet de préserver certains groupements fonctionnels sensibles à un traitement par un alcali concentré.

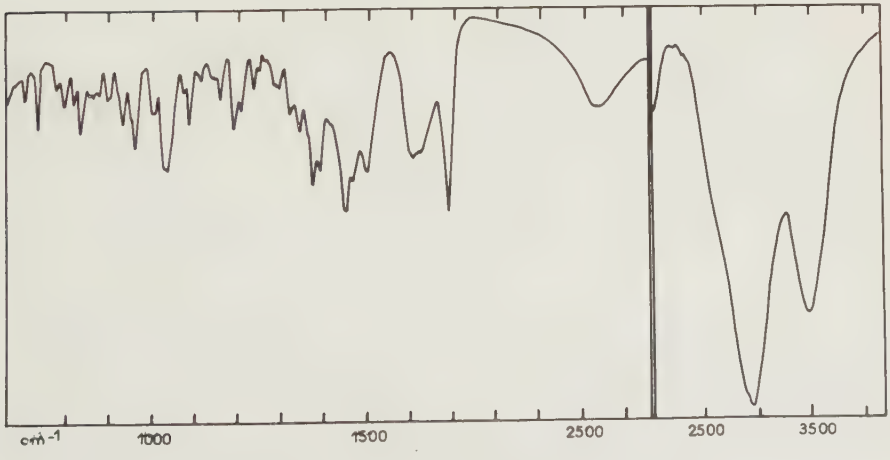
AMINO-3β N-DEMETHYLCONADIENE-5, 20(N)

a - L'acétylamino-3β N-déméthylconanène-5, 94, conduit, par la technique utilisée précédemment pour préparer l'acétylméthylamino-3β N-déméthylconadiène-5, 20(N), à l'acétylamino-3β N-déméthylconadiène-5, 20(N), 96.

b - Nous avons, d'autre part, étudié les conditions dans lesquelles le même produit peut être obtenu à partir de la conarrhimine, 5, elle-même. La N-salicylalconarrhimine, 97, traitée par la N-chlorosuccinimide donne la chloramine, 98, qui par action d'un alcoolate de sodium perd une molécule d'HCl et conduit au salicylalamino-3β N-déméthylconadiène-5, 20(N), 99. Les constantes physiques de ce produit sont différentes de celles données par A. BERTHO pour la salicylalconkurchine. Enfin, l'hydrolyse acide du salicylidène donne l'amino-3β N-déméthylconadiène-5, 20(N), caractérisé par la préparation d'un dérivé N-benzylidénique, 100, et d'un dichlorhydrate, 101.

Aucun des dérivés obtenus par ces méthodes de synthèse partielle n'étant identiques aux produits préparés par A. BERTHO, ou R. TSCHESCHE, à partir de la conkurchine et de la conessidine, la structure de ces alcaloïdes ne peut comporter de double liaison 20(N).

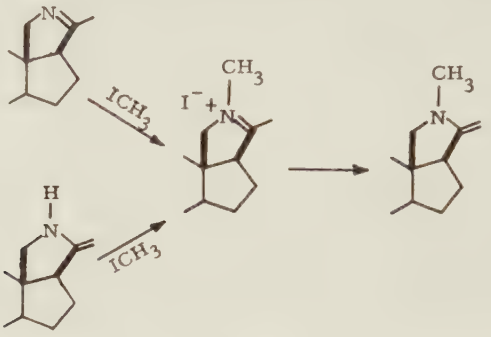




SPECTRE I.R. du CHLORHYDRATE

D'AMINO-3β N-DEMETHYLCONADIENE-5,20(N)

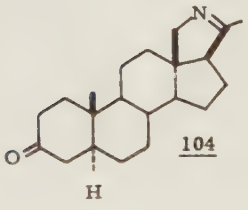
Un autre argument a enfin été apporté par l'étude du comportement des dérivés synthétiques comportant une double liaison en 20 en présence de ICH_3. En effet, l'iodométhylation d'une imine conduit au même iodure d'imonium que l'iodométhylation de l'énamine correspondante (83).



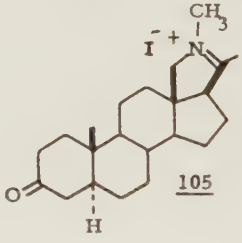
Cette réaction a été réalisée sur le salicylalamino-3β N-déméthylconadiène-5,20(N), 99. Le produit devrait donc, si la double liaison de la conkurchine était liée au carbone 20, être identique au monoiodométhylate de salicylalconkurchine, préparé par A. BERTHO, 102. Cet iodométhylate devrait en outre, par alcalinisation, donner une base cristallisable sous forme d'éthanolate ou de méthanolate, conformément aux résultats de A. BERTHO.

En fait, le produit obtenu est identifié au salicylalamino-3β N-déméthylconadiène-5,20(21), 103, qui ne donne aucun dérivé cristallisé ni dans le méthanol, ni dans l'éthanol.

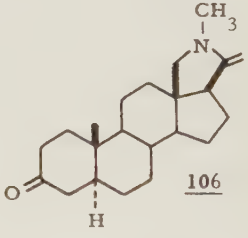
Ce travail a également été réalisé pour contrôle sur la N-déméthylconaniène-20(N) one-3, facilement accessible.



104



105



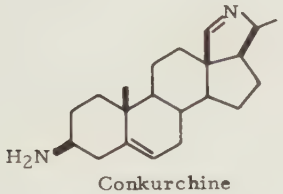
106

La pyrroline, 104, traitée par ICH_3, conduit à un iodométhylate cristallisé, 105. Ce produit se comporte en réalité comme un sel et libère par alcalinisation une base dont le spectre de R. M. N. est caractérisé par la disparition du signal du méthyl 21 (une structure identique de l'hétérocycle avait été obtenue par deshydrogénation de la conessine par l'acétate mercurique (91). L'hydrogénation de cette éna-

mine conduit à la dihydrolatifoline, ou hydroxy-3β conanène-5, 107, ce qui confirme la structure proposée.

Par conséquent, la double liaison de la conkurchine ne peut être reliée au carbone 20 ; la seule position possible est 18(N).

En fait, dans notre laboratoire, notre camarade M. TRUONG-HO a pu isoler à nouveau la conkurchine naturelle d'un échantillon de Funtumia elastica (92). Tous les dérivés préparés sont identiques à ceux décrits par A. BERTHO et la structure a été démontrée comme étant effectivement celle de l'amino-3β N-déméthylconadiène-5, 18(N).



Conkurchine

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion corrigés ont été pris en tubes capillaires ; les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec le Quick-polarimètre électronique Jouan-Roussel ; les spectres I.R. ont été effectués (produit en suspension dans le nujol ou en pastilles de KBr) sur spectrographe Infracord Perkin-Elmer ou Unicam SP 100 ; les maximum d'absorption sont donnés en cm^{-1}. Les spectres de R.M.N. ont été réalisés dans le deutérochloroforme avec l'appareil Varian A 60 ; les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm, les constantes de couplage J en cycles/s (référence O : tétraméthylsilane). Les spectres de masse ont été exécutés sur le spectrographe Atlas CH_4.

x

x x

SYNTHESE D'AMINO-3β STEROIDES

ET INTRODUCTION D'UNE DOUBLE LIAISON EN 5,6

18 Diméthylamino-3β conanone-6

9g de conessine 1 sont ajoutés à un mélange obtenu par addition, à une solution refroidie de 7,5g de BH_4Na dans 600cm^3 de diglyme anhydre, d'une solution filtrée de 7,5g de Cl_3Al dans 500cm^3 de diglyme. Cette mixture placée sous atmosphère d'azote est soumise à une vigoureuse agitation mécanique et est chauffée 10 heures à 60°.

Après refroidissement, le mélange est acidifié par HCl pur et extrait par du benzène bouillant. La phase organique est lavée par NH_4OH à 10%, par de l'eau et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant éliminé par distillation sous pression réduite laisse une laque qui pèse 9,2g.

A ce complexe boré, dissous dans 90cm^3 d'acide acétique, on ajoute, goutte à goutte, avec agitation magnétique, une solution de 22,5g d'anhydride chromique dans 23cm^3 d'eau. La température ne doit pas dépasser 25°. L'agitation est poursuivie 12 heures. L'excès de réactif est alors détruit par addition de 5cm^3 d'isopropanol. Après 5 heures de contact, l'acide acétique est éliminé par évaporation sous pression réduite ; le résidu est dilué à l'eau, alcalinisé par NH_4OH pure et extrait par un mélange benzène-éther (1:1). La phase organique est lavée jusqu'à neutralité, séchée et évaporée. Le résidu cristallin obtenu pèse 9g. La cristallisation dans l'acétone donne :

1^e Jet :	6,400 g	F 194°
2^e Jet :	0,727 g	F 190°
3^e Jet :	0,352 g	F 185-190°

soit un rendement de 80% en produit cristallisé. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes données par PAPPO :

F=200° α_D + 11° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : C=O 1710

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,7	
CH_3	21	doublet	1,03	J = 6
$N-CH_3$		singulet	2,20	
$N-(CH_3)_2$		singulet	2,32	
CH_2	18	système A/B	δ_A = 1,85 δ_B = 2,95	J = 10

19 Iodométhylate de diméthylamino-3β conanone-6 (36)

6,4g de diméthylamino-3β conanone-6, 18, sont dissous dans 70cm³ de benzène anhydre. On ajoute 2,55g d'iodure de méthyle redistillé et laisse en contact 24 heures à la température du laboratoire ; l'iodométhylate précipité est essoré : 8,9 g.

20 Cyclo-3,5 conanone-6 (36)

8,9g de l'iodométhylate précédent, 19, sont ajoutés à une solution de 1,75g de potassium dans 62cm³ de tertiobutanol anhydre. On chauffe 4 heures à reflux sous atmosphère d'azote. On verse alors le mélange réactionnel sur de la glace pilée, ajoute 100cm³ de benzène et entraîne le tertiobutanol à la vapeur : la cyclo-3,5 conanone-6 s'insolubilise. Ce précipité est essoré, puis redissous dans 30cm³ de CH_2Cl_2, lavé jusqu'à neutralité ; le solvant séché et évaporé laisse un résidu de 5,4g qui, par cristallisation dans l'acétone, donne un premier jet de 4,1g, F 117°. Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes données par R. PAPPO et J. HORA et V. CERNY, F = 118°, α_D + 80° ($CHCl_3$, c = 1,3).

Spectre I.R. : C=O 1680 ; cyclopropane 1010, 815.

Spectre de R.M.N. :

cyclopropane		triplet	0,715	
CH_3	19	singulet	0,965	
CH_3	21	doublet	1,03	J = 6,5
$N-CH_3$		singulet	2,2	
CH_2	18	système A/B	δ_A = 1,90 δ_B = 3	J = 10

21 Acétoxy-3β conane-5α one-6

3g de cyclo-3,5 conanone-6, 20, sont chauffés à reflux,

pendant 2 heures, dans un mélange d'acide acétique ($300cm^3$) et d'acide sulfurique 6 N ($60cm^3$). On laisse refroidir, puis verse le mélange sur de la glace pilée et alcalinise par NaOH (lessive pure). On extrait alors par de l'éther. Le solvant est lavé à l'eau jusqu'à neutralité, séché sur sulfate de sodium anhydre et distillé. Le résidu cristallisé pèse 3,5g, F 205°. Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 211° α_D + 1,5° ($CHCl_3$, c=1)

Spectre I.R. : - O - C = O 1725 1240 1140
C = O 1710

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,74	
CH_3	21	doublet	1,03	J = 6
$O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$	en 3	singulet	2,03	
$N-CH_3$		singulet	2,18	
CH_2	18	système A/B	δ_A = 1,85 δ_B = 3	J = 10

Analyse : $C_{24}H_{37}O_3N$ = 387,54

calc. %	C 74,38	H 9,62	N 3,61
tr. %	74,42	9,59	3,44

22 Hydroxy-3β conane-5α one-6

3,1g d'acétoxy-3β conane-5α one-6, 21, sont dissous dans $150cm^3$ de potasse méthanolique à 6%. On chauffe à reflux 30 mn, puis distille sous pression réduite la majeure partie du méthanol. Après dilution à l'eau, on extrait 3 fois par de l'éther. Le solvant, après lavage jusqu'à neutralité et séchage, est distillé à sec. Le résidu est une huile qui pèse 2,7g. Elle est dissoute dans du benzène et filtrée sur 30g d'alumine (activité IV). Les fractions éluées avec le même solvant cristallisent dans le benzène lui-même ou l'acétone aqueuse :

1e Jet	1,152g	F 156-158°
2e Jet	0,640g	
3e Jet	0,400g	

Un échantillon, préparé pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 159° α_D + 21° ($CHCl_3$ c = 0,9)

Spectre I.R. : - C - OH 3250 1060
C = O 1710

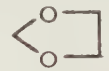
Analyse : $C_{22}H_{35}ON$ = 345,51

calc. %	C 76,47	H 10,21	O 9,26	N 4,05
tr. %	76,10	10,10	9,70	4,36

23 Hydroxy-3β éthylènedioxy-6 conanine-5α

1 g d'hydroxy-3β conane-5α one-6, 22, est dissous dans 30cm³ d'éthylèneglycol anhydre. On ajoute 60cm³ de benzène anhydre et place au bain d'huile (130°) sous agitation magnétique. On introduit alors 0,600g d'acide p-toluènesulfonique sec et chauffe 1 heure. L'eau formée est éliminée par distillation azéotropique. Au bout de ce temps, on ajoute encore 30mg d'acide p-toluènesulfonique et chauffe une nouvelle heure. Cette opération est renouvelée deux fois. Après ces 4 heures de réaction, on noie à l'eau et extrait à l'éther, après alcalinisation à l'ammoniaque. Le solvant, lavé, séché et distillé à sec, laisse un résidu pesant 1,1g qui ne présente qu'une seule tache par chromatographie sur couche mince de silice, mais ne cristallise dans aucun solvant.

Spectre I.R. : - C - OH 3250 1060

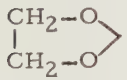


1080 1050 950

(disparition du C=O à 1710cm^{-1})

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,90	
CH_3	21	doublet	1,03	J = 6
$N-CH_3$		singulet	2,19	
-OH		singulet	2,44	
CH_2	18	système A/B	δ_A = 1,95	J = 10
			δ_B = 3	



3,93

24 Oxime de l'éthylènedioxy-6 conane-5α one-6

a - 3 g d'hydroxy-3β éthylènedioxy-6 conanine-5α, 23, sont dissous dans 75cm³ d'acétone. On refroidit la solution à - 10°, puis, avec agitation magnétique, on ajoute 3,75cm³ du mélange oxydant de JONES (CrO_3 26,73g - SO_4H_2 23cm³ - H_2O qsp 100cm³). On poursuit l'agitation 45 mn., puis tamponne par 100cm³ de solution d'acétate de sodium à 10%. On alcalinise par NH_4OH pure et extrait par de l'éther. Le solvant, lavé jusqu'à neutralité, est séché et évaporé à sec. Le résidu est

une huile qui pèse 2,990g et dont le spectre I.R. est caractérisé par une bande C = O à 1710cm^{-1}. Tous les essais de cristallisation ont été infructueux.

b - 3g d'hydroxy-3β éthylènedioxy-6 conanine-5α, 23, dissous dans 18cm^3 de pyridine, sont ajoutés à une solution obtenue par addition lente de 1g de CrO_3 à 18cm^3 de pyridine anhydre. On laisse en contact une nuit à une température voisine de 20°. On dilue alors à l'eau, alcalinise par NH_4OH et extrait par de l'éther. On lave abondamment la phase organique. Après séchage, le solvant est chassé par distillation sous pression réduite. Le résidu obtenu est une huile qui pèse 2,680g. Son spectre I.R. est superposable à celui du produit préparé en a-.

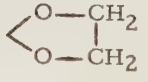
Le produit huileux obtenu par l'une des méthodes précédentes est dissous dans 30cm^3 de méthanol et traité, pendant 1 h. 30 à reflux, par 3,10g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 4,70g d'acétate de sodium. Après distillation du méthanol, le mélange est alcalinisé par NH_4OH et extrait par CH_2Cl_2. Après lavage et séchage sur sulfate de sodium anhydre, le solvant est éliminé. Le résidu, qui pèse 3g, cristallise dans l'acétone aqueuse :

1e Jet	1,340g	F 238-240°
2e Jet	0,540g	F 230°

Le 1e jet, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 252° α_D + 39° ($CHCl_3$, c = 1,2)

Spectre I.R. : N - OH 3000 1640



1080 1050 950

Analyse : $C_{24}H_{38}O_3N_2$ = 402,56

calc. %	C 71,60	H 9,52	O 11,92	N 6,96
tr. %	71,43	9,35	12,33	6,78

25 Amino-3β éthylènedioxy-6 conanine-5α

2g d'oxime, 24, sont dissous dans 100cm^3 d'éthanol absolu. On porte cette solution à l'ébullition, puis ajoute très

lentement et sous vigoureuse agitation, 15g de sodium. On augmente progressivement la température pour maintenir un reflux constant (160° en fin de réaction) ; l'opération doit au moins durer 5 heures. On ajoute alors, avec précaution, 20cm^3 d'éthanol, puis de la glace et extrait à l'éther, après large dilution à l'eau. Le solvant, lavé jusqu'à neutralité, séché sur SO_4Na_2 anhydre, laisse, après distillation, un résidu pesant 1,950g.

Spectre I.R. : $-NH_2$ 3300 1610

Le produit présente une seule tache par chromatographie sur couche mince de silice, mais ne cristallise pas nettement.

26 Chlorhydrate de l'amino-3β conane-5α one-6

1,950g d'amino-3β éthylènedioxy-6 conanine-5α, 25, sont dissous dans 7cm^3 de méthanol chlorhydrique 3 N. Après 30 minutes d'ébullition, on évapore à sec. Le produit présente une seule tache par chromatographie sur couche mince de silice ; il est obtenu cristallin par trituration dans de l'éther : F > 300°.

Spectre I.R. : NH_3^+ 2070 1630 1500
C = O 1710

Spectre de R.M.N. : dans OD_2

CH_3 19	singulet	0,7	
CH_3 21	doublet	1,37	J = 6,5
$N-CH_3$	singulet	3,49	

28 Acétamido-3β conane-5α one-6

A 2g d'amino-3β conane-5α one-6, 27, dissous dans 3cm^3 de méthanol, on ajoute 6cm^3 d'anhydride acétique, et porte au bain-marie bouillant 30 minutes. On évapore la majeure partie du réactif, ajoute glace et eau, alcalinise par NH_4OH et extrait par CH_2Cl_2. Le solvant est lavé jusqu'à neutralité, séché sur SO_4Na_2 et évaporé à sec. Le produit cristallisé obtenu pèse 1,900 g. La recristallisation dans l'acétone donne :

1^e Jet 1,150g F 222°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 226° α_D + 8° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : $-NHCOCH_3$ 3220 1650 1550

C = O 1710

Analyse : $C_{24}H_{38}O_2N_2$ = 386,56

calc. %	C 74,57	H 9,91	O 8,28	N 7,25
tr. %	74,19	9,78	8,28	7,40

29 Acétamido-3β conane-5α ol-6β

0,2g d'acétamido-3β conane-5α one-6, 28, sont dissous dans 20cm³ de méthanol. On ajoute 0,2g de BH_4Na par petites portions et agite 12 heures à la température du laboratoire. Après dilution à l'eau, on extrait par CH_2Cl_2. Le solvant, séché sur SO_4Na_2, est évaporé à sec. On obtient un résidu de 0,204g qui cristallise dans l'acétone :

1e Jet 0,125 g F 243°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes : F 247°.

Analyse : $C_{24}H_{40}O_2N_2$ = 388,58

calc. %	C 74,18	H 10,38	O 8,24	N 7,21
tr. %	73,91	10,36	8,56	7,46

30 Acétamido-3β conanène-5 - Acétylconamine

- A 0,7 g d'acétamido-3β conane-5α one-6, 28, sous forme de sulfate, on ajoute un excès (0,5g) de tosylhydrazine dans 20cm³ d'éthanol anhydre. Après chauffage à reflux 5 heures, on évapore la majeure partie de l'alcool sous pression réduite ; on dilue à l'eau glacée et alcalinise par NH_4OH. L'extraction par CH_2Cl_2 donne, après distillation sous pression réduite du solvant, 1 g de tosylhydrazone de la cétone 28.

Spectre I.R. : pTs-NH- 3200 1600 1500 1330 1170
885 817

CH_3CONH- 3200 1650 1550

- 0,2 g de la tosylhydrazone précédente sont ajoutés à une suspension de 0,5 g d'hydrure de lithium dans 20cm^3 de toluène anhydre. Le mélange, placé sous atmosphère d'azote, est chauffé à 135-140° pendant 6 heures. On filtre alors sur filtre en verre fritté et rince le précipité par du benzène chaud. Les phases organiques sont rassemblées, lavées en milieu acide et alcalin, puis à l'eau. Le solvant, séché et évaporé, donne 0,140 g de produit qui cristallise dans l'acétone. 1^e jet = 0,090g. Les constantes de ce produit sont identiques à celles de l'acétylconamine, décrite page 129.

33 Δ_2- conane-5α one-6

a - A partir de la cyclo-3,5 conanone-6

1,5g de cyclo-3α, 5α conanone-6, 20, sont dissous dans 50cm^3 d'acide acétique et la solution additionnée de 34cm^3 d'acide sulfurique pur. On porte à l'ébullition à reflux, sous atmosphère d'azote, pendant deux heures ; on refroidit, verse sur de la glace, alcalinise par de la soude et extrait par de l'éther. Le solvant, lavé, séché et évaporé à sec, laisse un résidu pesant 1,65g qui est traité par 30cm^3 de soude méthanolique à 6%, à l'ébullition pendant 1 heure. On chasse la majeure partie du méthanol sous pression réduite, dilue avec de l'eau et extrait à l'éther. Ce solvant, séché sur sulfate de sodium anhydre, est évaporé à sec. On obtient un résidu huileux pesant 1,25g qui est dissous dans du benzène et chromatographié sur alumine (activité III).

- Les fractions éluées par le même solvant pèsent 0,350g et sont constituées par la conanène-2 one-6 ;

- Les fractions éluées au CH_2Cl_2, avec des proportions croissantes d'éthanol, donnent, après recristallisation dans l'acétone, l'hydroxy-3β conane-5α one-6, 22 (F 159° α_D + 21° ($CHCl_3$, c = 1)).

La conanène-2 one-6, purifiée par recristallisation dans l'hexane et sublimée à 170°/0,01mm/Hg, présente les constantes suivantes :

F 183° α_D + 56°5 ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : C = O 1706
C = C 1653

Spectre U.V. : λ_{max} = 2,94mμ ε = 1000

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,68	
CH_3	21	doublet	1,02	J = 6,5
N-CH_3		singulet	2,20	
2 H oléfiniques		équivalents	5,65	
CH_2	18	doublet	2,95	J = 10

b - A partir de l'acétoxy-3β conane-5α one-6

0,94g d'acétoxy-3β conane-5α one-6 sont dissous dans 15cm^3 d'acide acétique pur ; on ajoute 1,5cm^3 d'acide sulfurique pur et chauffe à reflux, sous atmosphère d'azote, pendant 2 heures. Après traitement dans les conditions décrites en a -, on isole un produit pesant 0,52g que l'on chromatographie sur 12g. d'alumine (activité III). Les fractions éluées par le benzène pèsent 100mg et cristallisent dans l'hexane (F 181°). Le produit, après recristallisation et sublimation, est identique à la conanène-2 one-6 précédemment isolée.

34 Conane-5α one-6

a - A partir de la cyclo-3,5 conanone-6

1g de cyclo-3,5 conanone-6, dissous dans 40cm^3 d'acide acétique, est agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 12 heures en présence de 0,5g de charbon palladié à 15%. On filtre le catalyseur et évapore la solution sous pression réduite. On reprend par un peu d'eau, alcalinise par de la soude et extrait par de l'éther. Après lavage et séchage, le solvant est évaporé à sec. On obtient 0,99g d'un produit qui cristallise dans l'acétone. Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 190° α_D + 33° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : C = O 1706

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,70	
CH_3	21	doublet	1,02	J = 6,5
N-CH_3		singulet	2,20	
CH_2	18	doublet	2,95	J = 10 (partie A du système A/B)

b - A partir de la conanène-2 one-6

0,2 g de conanène-2 one-6, dissous dans 25cm^3 d'éthanol, sont agités sous atmosphère d'azote, pendant 12 heures en présence de 0,1g de charbon palladié à 15%. Le catalyseur est filtré et la solution évaporée à sec. Le produit, obtenu cristallisé dans l'acétone, présente les constantes suivantes : F 191° α_D + 33° ($CHCl_3$, c = 0,9). Les spectres I.R., de R.M.N. et de masse sont identiques à ceux de la conane-5α one-6, préparée en a -.

35 Cholestène-2 one-6

a - A partir de la cyclo-3,5 cholestanone-6

2g de cyclo-3,5 cholestanone-6, dissous dans 70cm^3 d'acide acétique et 3cm^3 d'acide sulfurique, sont chauffés à reflux 2 heures sous atmosphère d'azote. On verse alors sur de la glace, alcalinise par de la soude et extrait par de l'éther. Le solvant, lavé et séché, est évaporé à sec. Le résidu, qui pèse 1,82g, est traité par 15cm^3 de potasse méthanolique, 1 heure à reflux. Après concentration sous pression réduite, dilution à l'eau et extraction par de l'éther, on obtient 1,75g d'un produit qui est chromatographié sur 50g d'alumine Merck standard. Les fractions éluées par le benzène donnent 0,43g de cholestène-2 one-6 qui est purifiée par recristallisation dans le méthanol. Un échantillon, préparé pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 104° α_D + 30 ($CHCl_3$, c = 0,9) Litt. 104-105° (+26° à + 30°)

Spectre I.R. :	C = O	1706
	C = C	1653

Spectre de R.M.N. : 2protons oléfiniques équivalents : 5,65.

b - A partir de l'acétoxy-3β cholestanone-6

1g d'acétoxy-3β cholestanone-6 est dissous dans 15cm^3 d'acide acétique, additionné de 1,5cm^3 d'acide sulfurique pur. Après 2 heures d'ébullition à reflux, sous atmosphère d'azote, on verse sur de la glace et neutralise par de la soude. On extrait par de l'éther qui, après lavage, séchage et distillation à sec, donne un résidu pesant 0,8g. Ce produit, après saponification par 20cm^3 de potasse méthanolique à 6% et extraction, est chromatographié sur 22g d'alumine Merck standard. Les

fractions éluées par le benzène donnent 0,258g de cholestène-2 one-6 identique à celle préparée en a - : F 103-104° α_D + 29° ($CHCl_3$, c = 0,95).

c - A partir de la chloro-3β cholestanone-6

La chloro-3β cholestanone-6, 36, a été préparée par traitement par HCl de la cyclo-3,5 cholestanone-6, dissoute dans l'acide acétique. Ce produit est décrit dans la littérature (F 130°) (46).

0,890g de chloro-3β cholestanone-6 sont dissous dans 13cm^3 de quinoléine fraîchement distillée. Après une heure d'ébullition sous atmosphère d'azote, on dilue à l'eau et extrait par de l'éther. Le solvant est lavé par SO_4H_2 (10%) pour éliminer l'excès de quinoléine, puis à NH_4OH, à l'eau séché et distillé à sec. Le résidu huileux obtenu pèse 0,850g et est chromatographié en solution dans l'hexane, sur 27g d'alumine Merck standard. Les fractions éluées par l'hexane et le benzène donnent 0,525g de cholestène-2 one-6 cristallisant dans le méthanol, F 104° α_D + 31° ($CHCl_3$, c = 1).

Les produits préparés en a - b - c - présentent des spectres I.R., de R.M.N. et de masse identiques.

ACTION DE N_3Li DANS LE METHANOL SUR TOSYLOXY-3βΔ_5 STÉROIDES

37 Hydroxy-3β conanène-5 - Latifoline

La latifoline a été obtenue par la méthode décrite par J. HORA et V. CERNY (36). Nous rappelons pour mémoire les principales étapes de cette synthèse.

1°) - 10g de cyclo-3,5 conanone-6 sont réduits par $AlLiH_4$ dans l'éther. On obtient 10g de cyclo-3,5 conanol-6α, F 185-186° α_D + 114° ($CHCl_3$, c = 1,5) (voir également 67).

2°) - 9g de cyclo-3,5 conanol-6α sont traités 1 heure à 50-55°, par 550cm^3 d'acide acétique et 6cm^3 d'acide sulfurique pur. On obtient 9,420g d'acétyllatifoline cristallisée, F 160° α_D - 15° ($CHCl_3$, c = 1).

3°) - 9,420g d'acétyllatifoline sont saponifiés à froid par 1000cm^3 de potasse méthanolique à 2%. Le produit cristallise dans l'acétone :

1^e Jet	6,760g	F 126-130°
2^e Jet	1,230g	F 120-125°

38 Tosyloxy-3β conanène-5 - Tosylate de latifoline

2,750g de latifoline, 37, sont dissous dans le méthanol (20cm^3) et neutralisés par 3g d'acide tosylique. Après 5 minutes de contact, on évapore à sec et séche sous vide phosphorique 12 heures. On dissout alors le produit dans 17cm^3 de pyridine anhydre et ajoute 3g de chlorure de l'acide p-toluène-sulfonique, en évitant toute élévation de la température. On agite pendant 20 heures à + 5°. Après dilution à l'eau, alcalinisation par NH_4OH, on extrait par de l'éther. Celui-ci, lavé abondamment,

est séché sur SO_4Na_2 anhydre et évaporé. Le produit obtenu cristallise spontanément :

1e Jet 2,680g F 138-139°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 141° α_D - 8° ($CHCl_3$, c = 1,5)

Spectre I.R. : ester tosylique : 1600 1580 1190 1180 930 895 870 818 730 705

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,917
CH_3	21	doublet	1,01
N-CH_3		singulet	2,16
-CH_3		singulet	2,41

Benzène paradisubstitué : 4 protons assimilables à un système A/B

2H en méta du CH_3	doublet	7,8	J = 8
2H en ortho du CH	doublet	7,3	J = 8
H en 3	multiplet	4,3	
H en 6	multiplet	5,3	
H en 18	système AB	δ_B = 2,93	J = 10

Analyse : $C_{29}H_{41}O_3NS$ = 483,70

calc. %	C 72	H 8,55	N 2,90	S 6,60
tr. %	71,96	8,47	2,98	6,85

39 Action de N_3Li sur le tosylate de latifoline

4,25g de chlorure de lithium et 6,5g d'azoture de sodium sont dissous dans 100cm^3 de méthanol absolu. Après chauffage à l'ébullition, pendant 4 heures, cette solution, filtrée, est versée sur 3g de O-tosyllatifoline, 38. On chauffe à reflux 24 heures sous atmosphère d'azote. On évapore le méthanol sous pression réduite, dilue à l'eau et extrait par de l'éther. Le solvant, séché, est distillé à sec. Le résidu (2,090g) est dissous dans 300cm^3 d'éther anhydre et réduit par 2g d'$AlLiH_4$. Après 12 heures d'agitation à la température du laboratoire, l'excès de réactif est détruit par une solution saturée de sulfate de sodium. Le solvant est filtré et évaporé à sec. Le résidu huileux obtenu pèse 1,820g et est dissous dans l'éther de pétrole et chromatographié sur 54g d'alumine Merck standard.

Fractions :			
	1- 2	Ether de pétrole	0,030
	3- 7	Ether de pétrole/ benzène 1:1	0,539
	8-10	Benzène	0,114
	11-12	Benzène-éther 9:1	0,142
	13-14	Benzène-éther 1;1	0,039
	15-18	Ether	0,040
	19-22	Ether-éthanol 9,5:0,5	0,610
	23-24	Ether-éthanol 1:1	0,150
	25-27	Ethanol	0,183
	28-30	Méthanol	0,007

- les fractions 3-7 correspondent au cyclo-3,5 méthoxy-6β conane

Spectre I.R. : CH_3-O 1085
cyclopropane 1010

- les fractions 11-18 renferment un mélange de cyclo-3,5 méthoxy-6β conane et méthoxy-3β conanène-5.

- les fractions 19-22 présentent une seule tache par chromatographie sur couche mince de silice et correspondent à la cyclo-3,5 amino-6β conanine.

Spectre I.R. : $-NH_2$ 3300 - 1600

Spectre de R.M.N. :

cyclopropane		entre	0 et 0,5	
CH_3	19	singulet	1	
CH_3	21	doublet	1,03	J = 6,5
N-CH_3		singulet	2,2	
CH_2	18	système A/B	δ_B = 3,08	J = 10

- les fractions 25-27 correspondent à l'amino-3β conanène-5 ou conamine qui cristallise sous forme de chlorhydrate ;

F > 330° α_D + 8° (méthanol, c = 1)

Spectre I.R. : NH_3^+ 2070.

INVERSION DE CONFIGURATION DES TOSYLOXY-3β Δ_5 STÉROIDES

44 Tosyloxy-3β cholestène-5 - Tosylate de cholestérol

Le tosylate de cholestérol est préparé par la technique de Freudenberg, modifiée par E.S. WALLIS et coll. (48). Cependant, nous préférons, à son essorage, l'extraction normale du produit. Le tosylate est finalement purifié par recristallisation dans l'acétone :

F 132° α_D - 40° ($CHCl_3$, c = 1)
(Litt.) F 132° α_D - 40°3 ($CHCl_3$, c = 1)

Action du diméthylsulfoxyde sur le tosylate de cholestérol

Le diméthylsulfoxyde (FLUKA, Purum) est rendu anhydre par distillation azéotropique en présence de 10% de benzène. La fraction distillant à 188° est collectée.

a - En présence d'acétate de sodium -

A 3g de tosylate de cholestérol sec, 44, on ajoute 100cm^3 de D.M.S.O. et 3g d'acétate de sodium préalablement fondu. On chauffe le mélange sous atmosphère d'azote et avec agitation magnétique, 4 heures à 80-90°. Après refroidissement, on dilue à l'eau et extrait par de l'éther. Le solvant abondamment lavé à l'eau est séché et distillé à sec. Le résidu est une huile jaunâtre pesant 2,10g qui est dissoute dans l'éther de pétrole et chromatographiée sur 65g d'alumine Merck standard.

- Fractions	1 - 4	Ether de pétrole	0,140g
	5 - 6	Ether de pétrole benzène 9:1	0,137g
	7 - 8	Ether de pétrole benzène 1:1	1,150g
	9	Ether de pétrole benzène 1:1	0,170g
	10 - 11	Benzène	0,200g
	12 - 13	Benzène-CH_2Cl_2 8:2	0,078g
	14 - 15	CH_2Cl_2	traces
	16 - 19	Ethanol	0,150g

- les fractions 1-4 cristallisent dans le méthanol et donnent un premier jet de 0,100g, F 79°. Un échantillon, purifié pour analyse, présente des constantes physiques identiques (F, α_D, R.M.N., I.R.) à celles du cholestadiène-3,5, 45.

F 80° α_D - 123° ($CHCl_3$, c = 1,2)

Analyse : $C_{27}H_{44}$ = 368, 62

calc. %	C 87,97	H 12,03
tr. %	87,85	11,95

- les fractions 7-8 cristallisent par addition de méthanol et donnent :

1e Jet	0,977g	F 96-97°
2e Jet	0,100g	F 94°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente des constantes physiques identiques à celles de la cyclo-3,5 cholestanone-6, 46.

F 97° α_D + 41° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectres I.R. et U.V. et de R.M.N. superposables à ceux d'un échantillon de référence.

Analyse : $C_{27}H_{44}O$ = 384,62

calc. %	C 84,31	H 11,53	O 4,16
tr. %	84,48	11,40	4,19

- la fraction 9 cristallise dans le méthanol et donne un premier jet de 0,125g, F 79°. Un échantillon, purifié pour analyse, possède des constantes physiques identiques à celles de la cholestène-4 one-3, 47.

F 81-82° α_D + 89° ($CHCl_3$, c = 0,9)

Spectres I.R., U.V. et de R.M.N. superposables à ceux d'un échantillon de référence.

Analyse : $C_{27}H_{44}O$ = 384,62

calc. %	C 84,31	H 11,53	O 4,16
tr. %	84,50	11,45	4,10

- la fraction 14 cristallise dans le méthanol et donne un premier jet de 0,130g, F 148-149°. Un échantillon, purifié pour analyse, présente des constantes physiques identiques à celles du cholestérol, 48. Le produit précipite par le digitonoside.

b - En présence de bicarbonate de potassium -

A 3g de tosylate de cholestérol sec, 44, on ajoute 100cm^3 de diméthylsulfoxyde et 3g de carbonate acide de potassium. On chauffe le mélange sous atmosphère d'azote et avec agitation magnétique, 4 heures à 80-90°. Après refroidissement, on extrait comme précédemment. Le résidu huileux obtenu pèse 2,045g et est chromatographié sur 60g d'alumine Merck standard. Les diverses fractions sont identifiées comme dans l'opération précédente :

Fractions			
1 - 3	Ether de pétrole	0,325g	cholestadiène, 45
4 - 11	Ether de pétrole benzène 1:1	1,028g	cholestène-4 one-3, 47
12 - 15	Benzène	0,134g	cholestène-4 one-3, 47
16 - 18	Ethanol	0,500g	cholestérol, 48

c - Diméthylsulfoxyde seul -

3g de tosylate de cholestérol, 44, sont dissous dans 100cm^3 de D.M.S.O. anhydre et chauffés 4 heures sous atmosphère d'azote à 80-90°. Après refroidissement, on extrait comme en a - et obtient 1,600g d'une laque qui est chro-

matographiée sur 50g d'alumine Merck standard. Les diverses fractions sont identifiées comme précédemment.

Fractions			
1 - 3	Ether de pétrole	0,645g	cholestadiène-3,5
9	Benzène-CH_2Cl_2 8:2	0,025g	cholestène-3 one-4
14 - 15	Ethanol	0,810g	cholestérol

49c Tosylate de cholestérylesulfonium-3β

3g de tosylate de cholestérol, 44, sont dissous dans 10cm^3 de D.M.S.O. anhydre et sont chauffés, sous atmosphère d'azote, une demi-heure à 80°. On refroidit immédiatement dans la glace et noie à l'éther anhydre (500cm^3). Le sulfonium, 49c, précipite, on l'essore et le rince à l'éther anhydre.

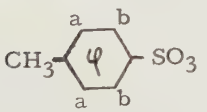
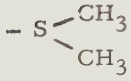
1e Jet 1,3g F 153-154°

Le produit est purifié par redissolution dans $CHCl_3$ et nouvelle précipitation par addition d'éther anhydre.

F 153-154°

Spectre I.R. : voir figure page 46

Spectre de R.M.N. :

CH_3	18	0,666	
CH_3	26-27	0,87	
CH_3	21	0,91	noyau cholestène
CH_3	19	0,98	
H oléfinique		5,35	
$CH_3-\varphi$		2,36	
		a - 7,20 b - 7,72	reste tosyle
		2,78	

Action du diméthylsulfoxyde sur le sulfonium, 49 c

a - En présence d'acétate de sodium -

2g de sulfonium, 49c, sont dissous dans 60cm^3 de D.M.S.O. anhydre. On ajoute 2g d'acétate de sodium et chauffe 4 heures sous atmosphère d'azote, à 80-90°. L'extraction conduite dans les conditions habituelles donne une laque pesant 1, 1g que l'on chromatographie sur 33g d'alumine Merck standard. L'identification des fractions est faite comme précédemment.

Fractions

1 - 2	Ether de pétrole	traces	
4 -10	Ether de pétrole benzène 1:1	0, 425g	cholestène-4 one-3
11 -17	Benzène	0, 125g	cholestène-4 one-3
18 -23	CH_2Cl_2	0, 361g	cholestérol
24 -27	Ethanol	0, 130g	cholestérol

b - En présence de bicarbonate de potassium -

2g de sulfonium, 49c, sont dissous dans 60cm^3 de D.M.S.O. anhydre. On ajoute 2g de bicarbonate de potassium et chauffe 4 heures sous atmosphère d'azote, à 80-90°. L'extraction donne 1, 200g d'une huile que l'on chromatographie sur 36g d'alumine Merck standard. Les fractions sont identifiées comme précédemment :

Fractions

1 - 3	Ether de pétrole	traces	
4 - 8	Ether de pétrole benzène 1:1	0, 500g	cholestène-4 one-3
9 - 16	Benzène	0, 160g	cholestène-4 one-3
17 - 20	Ethanol	0, 540g	cholestérol

c - Diméthylsulfoxyde seul -

2g de sulfonium, 49c, sont chauffés sous atmosphère d'azote dans 60cm^3 de D.M.S.O., 4 heures à 80-90°. L'extraction par la méthode habituelle donne 1, 200g d'une laque qui, dissoute dans l'éther de pétrole, est chromatographiée sur 36g d'alumine Merck standard. Les fractions sont identifiées comme précédemment.

Fractions

1 - 3	Ether de pétrole	0,790g	cholestadiène-3,5
6	Benzène	0,100g	cholestène-4 one-3
9 - 10	Ethanol	0,300g	cholestérol

Hydrolyse du sulfonium 49c

a - Dans les conditions d'extraction -

0,100g de sulfonium, 49c, sont dissous dans 5cm^3 de D.M.S.O.. On dilue à l'eau et laisse en contact 30 minutes. On extrait par de l'éther. Le solvant lavé et séché est distillé à sec. Le résidu cristallisé pesant 0,044g est identifié au cholestérol, 48.

b - Dosage de l'acide tosylique libéré -

14,8mg de sulfonium, 49c, sont dissous dans 10cm^3 d'acétone aqueuse. On porte 5 minutes à l'ébullition. L'acidité libérée est dosée par une solution de soude N/10 : 0,235cm^3. Le poids moléculaire du sulfonium peut ainsi être calculé :

$$\frac{14,8 \times 40}{0,235 \times 4} = 630 \quad \text{- (théorie 650)}$$

Action du méthanol sur le sulfonium 49c

0,2g de sulfonium 49c sont dissous dans 10cm^3 de méthanol. On évapore à sec. Le produit cristallise et est identifié au méthoxy-3β cholestène-5.

F 84° α_D - 44° ($CHCl_3$, c = 1,5)

(Litt. F 84° α_D - 46° ($CHCl_3$, c = 1))

Action de l'éthanol sur le sulfonium 49c

0,2g de sulfonium 49c sont dissous dans 10cm^3 d'éthanol. On évapore à sec. Le produit cristallisé est identifié à

l'éthoxy-3β cholestène-5.

F 89-90° α_D - 35° ($CHCl_3$, c = 1,2)

Litt. F 89° α_D - 36° ($CHCl_3$)

Action de l'acide acétique sur le sulfonium 49c

0,150g de sulfonium 49c sont dissous dans 15cm^3 d'acide acétique anhydre. On chauffe 1 h. 30 au bain d'huile à 90°. Après évaporation de l'acide acétique, on neutralise par NH_4OH, dilue à l'eau et extrait à l'éther. Le solvant séché est évaporé à sec : le résidu pèse 0,080g et est chromatographié sur 2,4g d'alumine Merck standard ; les fractions éluées à l'hexane pèsent 0,075g et cristallisent dans l'acétone :

1^e Jet 0,060g F 113°

Le produit sublimé est identifié à l'acétoxy-3β cholestène-5

F 115° α_D - 46° ($CHCl_3$, c = 1,2)

AZIDO-3α ET AMINO-3α

Δ_5 STÉROIDES

51 Azido-3α prégnène-5 one-20

a - Action de N_3Na dans le D.M.S.O.

4g de tosyloxy-3β prégnène-5 one-20 (préparée selon la technique indiquée par A. CAVE (81)) sont dissous dans 90cm³ de D.M.S.O. anhydre. On ajoute 12g de N_3Na sec et chauffe sous atmosphère d'azote, 5 heures à 80-90°. Après refroidissement et dilution à l'eau, on extrait par le mélange éther-benzène (1:1). On lave abondamment à l'eau la phase organique qui est finalement séchée et évaporée à sec : on obtient un résidu pesant 2,810g qui cristallise dans le méthanol.

- 1e jet : 1,640g, F 138° correspondant à un mélange d'azido-3α, 51 et de cyclo-3,5 azido-6β prégnanone-20.

Par recristallisation, on obtient :

1e jet	1,140g	Azido-3α prégnène-5 one-20 (F 150°)	
2e jet	0,255g	mélange	0,150g
EM	0,245g	mélange	d'azido-3α, 51.

- les eaux-mères (chromatographiées après réduction par $AlLiH_4$ dans l'éther, et réoxydation en 20 selon la technique donnée par A. CAVE (81)) renferment :

0,410	g	prégnadiène-3,5 one-20
0,100	g	cyclo-3,5 amino-6β prégnanone-20
0,040	g	amino-3α prégnène-5 one-20
0,280	g	amino-3β prégnène-5 one-20

b - Action de N_3Na dans la N-méthylpyrrolidone

La N-méthylpyrrolidone est séchée sur baryte et distillée en présence de 10% de benzène. Les fractinns qui distillent entre 204-206° sont collectées.

3g de tosylate de prégnènolone sont dissous dans 70cm^3 de N-méthylpyrrolidone. On ajoute 10g de N_3Na sec et chauffe sous atmosphère d'azote, 5 heures à 80°, avec agitation magnétique. On dilue à l'eau et extrait par le mélange éther-benzène (1:1). Le solvant séché, distillé à sec, laisse un résidu de 2,2g qui cristallise dans le méthanol.

- 1e jet 1,430g F 150° azido-3α prégnène-5 one-20

- les eaux-mères, réduites et réoxydées en 20 comme précédemment, renferment :

0,350g de prégnadiène-3,5 one-20
0,070g de cyclo-3,5 amino-6β prégnanone-20
0,070g d' amino-3α prégnène-5 one-20
0,075g d' amino-3β prégnène-5 one-20

52 Azido-3α cholestène-5

a - Action de N_3Na dans le D.M.S.O.

5g de tosylate de cholestérol, 44, sont dissous dans 100cm^3 de D.M.S.O. On ajoute 10g de N_3Na sec et chauffe sous atmosphère d'azote, 3 heures à 80-90°. L'extraction menée comme ci-dessus conduit à une huile pesant 3,640g qui cristallise difficilement dans l'acétone.

1e jet 0,600g, F 111° azido-3α cholestène-5 ;

les eaux-mères ne recristallisent pas.

b - Action de N_3Na dans la N-méthylpyrrolidone

2g de tosylate de cholestérol, 44, sont dissous dans 30cm^3 de N-méthylpyrrolidone anhydre. On ajoute 6g de N_3Na sec et chauffe 24 heures à 90° sous atmosphère d'azote. On laisse refroidir, dilue à l'eau et extrait à l'HEXANE. Par dis-

tillation à sec du solvant séché sur SO_4Na_2, on obtient un résidu huileux pesant 1,650g que l'on chromatographie sur 60g d'alumine Merck standard. Par élution successive on obtient :

Fractions

1 - 3	Hexane	0,682g	laque
4 - 6	Hexane benzène 1:1	0,875g	cristaux
7 - 8	Benzène	traces	
9 - 12	CH_2Cl_2-MeOH	traces	

- les fractions 4-6 cristallisent dans l'acétone et correspondent à l'azido-3α cholestène-5 : 1e jet 0,520g, F 110-112°. Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 114-115° α_D - 4,5 ($CHCl_3$, c = 3)

litt. F 115° α_D - 4 ($CHCl_3$)

Spectre I.R. : N≡H 2070 N-N 1270
HC = C 800

Spectre de R.M.N. :

CH_3 18	singulet	0,69	
CH_3 26-27	doublet	0,88	J = 6
CH_3 21	doublet	0,91	J = 6
CH_3 19	singulet	1,01	
H en 3	triplet	3,87	
H en 6	multiplet	5,40	

Analyse : $C_{27}H_{45}N_3$ = 411,65

calc. %	C 78,77	H 11,02	N 10,21
tr. %	78,70	10,91	10,34

55 Chlorhydrate d'Amino-3α cholestène-5

Les fractions 1-3 de la chromatographie précédente sont dissoutes dans l'éther anhydre ($60cm^3$) et réduites par $AlLiH_4$ (0,6g). Après extraction par la technique habituelle, on obtient 0,6g d'une laque que l'on chromatographie sur 15g d'alumine Merck standard.

Fractions			
1 - 4	Hexane	0,303g	cholestadiène-3,5
5 - 7	Benzène	traces	
8 - 11	MeOH	0,230g	

Les fractions éluées au méthanol sont transformées en chlorhydrate. Celui-ci cristallise dans un mélange MeOH-acétone.

1e jet 0,107g F 240°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 285° α_D + 1,5 (MeOH 1,5)

qui correspondent à celles données dans la littérature pour le chlorhydrate d'amino-3α cholestène-5.

56 Azido-3α conanène-5

1,5g de tosylate de latifoline, 38, sont dissous dans $30cm^3$ de N-méthylpyrrolidone anhydre. On ajoute 6g de N_3Na sec et chauffe à 80-90°, 5 heures sous atmosphère d'azote. Après refroidissement, on dilue à l'eau et extrait par de l'HEXANE. Le solvant séché est évaporé à sec. La laque obtenue pèse 1,080g et cristallise dans le méthanol.

1e jet 0,610g F 60-68°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 66° α_D + 35° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : N ≡ N 2070 N-N 1270 HC = C 800.

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,95	
CH_3	21	doublet	1,03	J = 6
$N-CH_3$		singulet	2,2	
H	en 3	triplet	3,83	
H	en 6	multiplet	5,4	
CH_2	en 18	système A/B	δ_A 1,85	J = 10
			δ_B 2,38	

57 Amino-3α conanène-5 - α-conamine

0,650g d'azido-3α conanène-5, dissous dans 100cm^3 d'éther anhydre sont réduits par 1g d'$AlLiH_4$. Après 4 heures d'agitation à la température du laboratoire, l'excès de réactif est détruit par une solution saturée de sulfate de sodium, le solvant filtré est séché et évaporé à sec. On obtient 0,583g d'une laque partiellement cristallisée. Cependant, les essais de cristallisation par les techniques habituelles sont infructueux : le produit se carbonate presque instantanément. On prépare donc le chlorhydrate, 59. 0,150g de celui-ci, redissous dans 2cm^3 de méthanol, sont alcalinisés par NH_4OH pure. On dilue à l'eau et extrait par de l'éther. Le solvant est distillé sous vide. Le produit cristallise, à l'abri de CO_2, dans l'éther saturé d'eau.

1^e jet	0,060g	F 94°
	α_D	+ 11 (EtOH abs., c = 1)
	α_D	- 7,5 ($CHCl_3$, c = 1,5)

Spectre I.R. : - NH_2 3200 1600 C = C 800

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,967	
CH_3	21	doublet	1,06	J = 6
$N-CH_3$		singulet	2,23	
$-NH_2$		singulet	2,81	
CH_2	en 18	système A/B	δ_A 1,91 δ_B 3	J = 10
H	en 3	multiplet	3,21	
H	en 6	multiplet	5,4	

Spectre de masse : m/e 328 = M+ 3% m/e 71 15%
m/e 313 = M - 15 m/e 56 4%

Analyse : $C_{22}H_{36}N_2$ = 328,52

calc %	C 80,43	H 11,05	N 8,53
tr. %	80,35	11,10	8,65

59 Chlorhydrate d'amino-3α conanène-5

0,583g d'amino-3α conanène-5 bruts sont dissous dans 5cm^3 de méthanol et exactement acidifiés par HCl pur. On évapore à sec. Le produit cristallise dans un mélange éthanol absolu/acétone :

1e jet 0,424g

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 285° α_D + 3 (MeOH, c = 1)

Spectre I.R. : NH_3 + 2070

58 Acétamido-3α conanène-5

0,500g d'amino-3α conanène-5, 57, sont dissous dans 4cm^3 d'anhydride acétique. On porte au bain-marie à 80°, une demi-heure. On élimine la majeure partie du réactif par distillation sous pression réduite, dilue à l'eau et extrait par du CH_2Cl_2, après alcalinisation par NH_4OH. Le solvant, séché et distillé à sec donne, un résidu qui cristallise dans l'acétone : 1e jet : 0,350g F 190°. Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 191° α_D - 29° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : CH_3CONH 3025 1630 1570

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,985	
CH_3	21	doublet	1,06	J = 6,5
CH_3CO		singulet	1,97	
$N-CH_3$		singulet	2,22	
CH_2	en 18	système A/B δ_B	3	J = 10
H	en 3	multiplet	4,15	
H	en 6	multiplet	5,4	

Spectre de masse : m/e 370 = M+ 2,5% m/e 71 46,5%
m/e 355 = M-15 m/e 56 6 %
m/e 296 6 %

Analyse : $C_{24}H_{38}ON_2$ = 370,56

Calc. %	C 77,78	H 10,14	N 7,56
tr. %	77,80	10,10	7,63

60 Diméthylamino-3α conanène-5 - α-conessine

0,15g d'amino-3α conanène-5 sont traités 4 heures à 100° par un mélange de formol ($2cm^3$) et acide formique ($2cm^3$). On alcalinise par NH_4OH et extrait par de l'éther. Le solvant, lavé et séché, est distillé à sec. Le résidu qui pèse 0,170g est chromatographié sur 5g d'alumine Merck standard.

Fractions

1 - 3	Hexane	0,062
4 - 6	Benzène	0,100
7 - 10	CH_2Cl_2-MeOH	traces

Les fractions éluées par le benzène cristallisent dans l'acétone aqueuse :

1e jet	0,035g	F 93-94°
2e jet	0,030g	F 90°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 94° α_D + 13 (EtOH absolu, c = 1)

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,975	
CH_3	21	doublet	1,025	J = 6,5
N-CH_3		singulet	2,2	
$N(CH_3)_2$		singulet		
CH_2	en 18	système A/B	δ_A 1,95	J = 10
			δ_B 3	
H	en 6	multiplet	5,35	

SYNTHESE D'AMINO-3β Δ_5 STEROIDES PAR ACTION DE N_3H

65 Cyclo-3,5 hydroxy-6β cholestane - isocholestérol - "i" cholestérol -

26g de tosylate de cholestérol, 44, sont dissous dans 400cm^3 d'acétone. On ajoute 21g d'acétate de potassium et 100cm^3 d'eau. On chauffe à reflux une nuit. On élimine alors l'acétone, dilue à l'eau et extrait par de l'éther. Le solvant est séché et distillé à sec. On obtient 19g d'une huile qui cristallise dans l'acétone :

1^{e}jet	8,530g	F 69°
2^e jet	6,840g	F 66°

Un échantillon, préparé pour analyse, possède les constantes données dans la littérature pour l'isocholestérol :

F 74-75° α_D + 26° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. :

C-OH	3400	1040	
cyclopropane	1020	810	

Spectre de R.M.N. :

		cyclopropane	0-0,7	
CH_3	18	singulet	0,733	
CH_3	26-27	doublet	0,87	J = 6
CH_3	21	doublet	0,90	J = 6
CH_3	19	singulet	1,065	
H	en 6	triplet	3,270	J = 2

54 Azido-3β cholestène-5

Préparation de la solution benzènique d'acide azothydrique

11g de N_3Na sont mélangés à $10cm^3$ d'eau. On ajoute $70cm^3$ de benzène et soumet à une agitation magnétique violente dans un appareil parfaitement clos, muni d'un refrigérant et d'une ampoule à brome. On refroidit à +5° et ajoute goutte à goutte $6,4cm^3$ d'acide sulfurique concentré. On décante la phase benzènique et la sèche 2 fois sur SO_4Na_2 anhydre (toutes les opérations comportant l'emploi de cette solution sont effectuées sous hotte en raison du caractère hautement toxique de N_3H).

a) - A partir du tosylate de cholestérol : 0,5g de tosylate de cholestérol, 44, sont dissous dans $17cm^3$ de benzène anhydre. On ajoute $0,5cm^3$ de SO_4H_2 pur et agite 4 heures à la température du laboratoire. On dilue à l'ammoniaque à 10% et sépare la phase organique qui, après lavage et sèchage, est évaporée à sec. Le résidu obtenu présente, dans son spectre I.R. une absorption intense à $2080cm^{-1}$ correspondant à la vibration N≡N du groupement N_3. Les essais de chromatographie ont été infructueux.

b) - A partir du cyclo-3,5 cholestanol-6β :

- En présence de SO_4H_2 : A 5g de cyclo-3,5 hydroxy-6β cholestane, 65, on ajoute $85cm^3$ de solution de N_3H, puis 1,5 cm^3 de SO_4H_2 pur. La solution est placée dans un bain d'huile à 45-50° et agitée pendant 2 heures. Après lavage par de l'eau ammoniacale, puis par de l'eau salée, la solution benzènique est séchée sur SO_4Na_2 anhydre et distillée à sec. Le résidu huileux pesant 5,23g est dissous dans l'hexane et chromatographié sur 150g d'alumine Merck standard. Par élution à l'hexane, on obtient 2,5g d'azido-3β cholestène-5 cristallisé, F 81-83°. Un échantillon, purifié par recristallisation dans un mélange éther-méthanol, présente les constantes suivantes :

F 86° $\quad \alpha_D$ - 16,5° $\quad (CHCl_3,\ c = 1)$

Spectre I.R. :	N ≡ N	2080	C = CH	800
	N - N	1250		

Spectre de R.M.N. :

CH_3	18	singulet	0,66	
CH_3	26-27	doublet	0,86	J = 6
CH_3	21	doublet	0,90	J = 6
CH_3	19	singulet	1	
H	en 3	multiplet	3,15	
H	en 6	multiplet	5,4	

Spectre de masse : m/e 383 = M-28 Perte de N_2

Analyse : $C_{27}H_{45}N_3$ = 411,65

calc. %	C 78,77	H 11,02	N 10,21
tr. %	78,75	10,82	10,35

- En présence d'éthérate de trifluorure de bore : A 4g de cyclo-3,5 hydroxy-6β cholestane, on ajoute 68cm^3 de solution de N_3H, puis 2cm^3 d'éthérate de BF_3 redistillé (Eb. 125°). La solution est agitée 3 heures à la température du laboratoire. L'extraction, menée comme ci-dessus, donne 3,93g d'azido-3β cholestène-5 cristallisé brut, F 83-84°. Par cristallisation dans le mélange éther-méthanol, on obtient :

1e jet 2,950g F 86° α_D - 16°

c) - A partir de cyclo-3,5 azido-6β cholestane : 0,5g de cyclo-3,5 azido-6β cholestane, 53, cristallisés et séchés sur P_2O_5 sont dissous dans 30cm^3 de benzène redistillé sur sodium. On ajoute 0,5cm^3 d'éthérate de BF_3 fraîchement redistillé et agite 3 heures à la température du laboratoire. Le solution traitée comme précédemment donne un résidu de 0,495g qui est chromatographié sur 15g d'alumine Merck standard. Les fractions éluées par l'éther de pétrole pésent 0,295g et sont identifiées à l'azido-3β cholestène-5,

F 84° α_D - 17° ($CHCl_3$, c = 1)

d) - A partir de cholestérol : 5g de cholestérol sont dissous dans 20cm^3 de benzène anhydre. On ajoute 100cm^3 de solution de N_3H, puis 5cm^3 de monoéthérate de BF_3. On agite 18 heures à la température du laboratoire. Après extraction dans les conditions habituelles, on obtient un résidu pesant 5,62g qui est

dissous dans l'éther de pétrole et chromatographié sur 170g d'alumine Merck standard. Les fractions éluées par l'éther de pétrole contenant 10% de benzène pèsent 0,550g et sont identifiées à l'azido-3β cholestène-5.

Cristallisation dans méthanol/éther : 1e jet 0,310g, F84°

61 Amino-3β cholestène-5 - 3β cholestérylamine

3,5g d'azido-3β cholestène-5, 54, sont dissous dans 350cm^3 d'éther anhydre. On ajoute 3,5g d'$AlLiH_4$ et agite pendant 12 heures à la température du laboratoire. L'excès de réactif est alors détruit par une solution saturée de SO_4Na_2. On sépare le solvant qui est séché et distillé à sec. On obtient 3,12g de résidu cristallisé, F 91-94°.

Un échantillon, purifié pour analyse, par recristallisation dans le méthanol, présente les constantes suivantes :

F 97-98° α_D - 33° ($CHCl_3$, c = 2)

Litt. F 96° α_D - 34° ($CHCl_3$)

Spectre de R.M.N. :

CH_3	18	singulet	0,683	
CH_3	26-27	doublet	0,88	J = 6
CH_3	21	doublet	0,93	J = 6
CH_3	19	singulet	1	

Spectre de masse : m/e 385 = M+
m/e 370 = M-15
m/e 56 24%

Analyse : $C_{27}H_{47}N$ = 385,65

calc. %	C 84,08	H 12,28	N 3,63
tr. %	83,95	12,26	3,87

63 Acétamido-3β cholestène-5

0,450g de cholestérylamine, 61, sont dissous dans 3cm^3 d'anhydride acétique. On laisse 2 heures à la température du laboratoire, puis distille l'excès de réactif

sous pression réduite. On reprend par du chlorure de méthylène, qui est lavé, séché et distillé à sec. Le résidu (F 238-239°) cristallise dans un mélange de méthanol et de chlorure de méthylène. Le produit pour analyse est purifié par sublimation à 180° sous 0,01mm/Hg.

	F 244°	α_D - 40°	($CHCl_3$, c = 1,5)
litt.	F 238-242°	α_D - 43°	($CHCl_3$)

Spectre I.R. : CH_3-CO-NH 3025 1630 1570

Analyse : $C_{29}H_{49}ON$ = 427,69

calc. %	C 81,44	H 11,55	O 3,74	N 3,28
tr. %	81,20	11,82	3,95	3,38

64 Isopropylamino-3β cholestène-5

0,830g de cholestérylamine sont traités à l'ébullition par 20cm^3 d'acétone sèche. Au bout de 30 mn., on évapore à sec et obtient un résidu cristallisé qui pèse 0,910g :

1^e jet	0,650 g	F 140°

Un échantillon, purifié pour analyse, par recristallisation dans l'acétone, présente les constantes suivantes :

	F 143°	α_D - 35°	($CHCl_3$, c = 1,5)
Litt.	F 140°	α_D - 33°	($CHCl_3$)

Spectre I.R. : C = N 1666

Spectre de R.M.N. :

CH_3	18	singulet	0,70	
CH_3	26-27	doublet	0,88	J = 6
CH_3	21	doublet	0,91	J = 6
CH_3	19	singulet	1,06	
CH_3 > C = N		2 pics	1,86 ; 2,02	
CH_3				
H en	3	multiplet	3,2	
H en	6	multiplet	5,4	

Analyse : $C_{30}H_{51}N$ = 425,72

calc. %	C 84,63	H 12,08	N 3,29
tr. %	84,37	11,97	3,50

62 Chlorhydrate d'Amino-3β cholestène-5

1g d'Isopropylamino-3β cholestène-5, 64, est traité pendant 2 heures à l'ébullition à reflux par 100cm^3 de méthanol chlorhydrique 4 N. On distille sous vide pour chasser l'acide en excès. Le produit ainsi obtenu cristallise dans le méthanol :

1^e jet 0,740g F > 300°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F > 300° α_D - 24° (méthanol/$CHCl_3$ 8:2, c = 0,5)

Spectre I.R. : NH_3^+ 2100

Analyse : $C_{27}H_{48}NCl$ = 422,17

calc %	C 76,82	H 11,46	N 3,32	Cl 8,40
tr. %	77,07	11,35	3,54	8,24

53 Cyclo-3,5 azido-6β cholestane

a - En présence de SO_4H_2 :

4g de cyclo-3,5 hydroxy-6β cholestane, 65, sont dissous dans 10cm^3 de benzène anhydre. On ajoute 160cm^3 de solution de N_3H, puis, sous agitation magnétique, 0,1cm^3 de SO_4H_2 pur. On poursuit l'agitation 4 heures, en chauffant à 50° sous atmosphère d'azote. L'extraction par la méthode habituelle donne un résidu pesant 4,1g qui cristallise dans un mélange acétone-méthanol (2:1).

1^e jet 3,45g F 65°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

	F 69-70°	α_D + 42°	($CHCl_3$, c = 1)
Litt.	F 53-55°	α_D + 44°	($CHCl_3$)

Spectre I.R. : N ≡ N 2100 N-N 1265 (2 bandes)
cyclopropane 1020 815

Spectre de R.M.N. :

cyclopropane		multiplet	0,45-0,65	
CH_3	18	singulet	0,735	
CH_3	26-27	doublet	0,86	J = 6
CH_3	21	doublet	0,90	J = 6
CH_3	19	singulet	1,1	
H	en 6	triplet	3,27	J = 3

Analyse : $C_{27}H_{45}N_3$ = 241,65

calc. %	C 78,77	H 11,02	N 10,21
tr. %	78,77	10,98	10,30

b - En présence de monoéthérate de BF_3

0,5g de cyclo-3,5 hydroxy-6β cholestane sont dissous dans 17cm^3 de solution benzénique de N_3H. On agite vigoureusement et ajoute 0,025cm^3 de monoéthérate de BF_3. On poursuit l'agitation pendant 4 heures à la température du laboratoire, puis extrait par la technique habituelle. Le résidu obtenu pèse 0,515g et cristallise dans un mélange acétone-méthanol (2:1).

1e jet	0,235g	F 66-67°	α_D + 44° ($CHCl_3$, c = 1)

Un échantillon, purifié pour analyse, présente des constantes physiques identiques à celles de l'azido décrit en a -.

66 Cyclo-3,5 amino-6β cholestane

0,600g de cyclo-3,5 azido-6β cholestane, 53, sont dissous dans 60cm³ d'éther anhydre. On ajoute 0,6g d'$AlLiH_4$ et agite 6 heures à la température du laboratoire. L'excès de réactif est détruit par les méthodes usuelles ; le solvant est séparé, séché et distillé à sec. Le résidu obtenu pèse 0,555g et cristallise dans l'éther de pétrole.

1e jet	0,222g	F 77-78°	α_D + 35° · ($CHCl_3$, c = 1,2)

Par recristallisation, le point de fusion s'élève à 78-79°. Les constantes données dans la littérature sont F 78-79°, α_D + 34° ($CHCl_3$).

Spectre de R.M.N. :

cyclopropane			0-0,7	
CH_3	18	singulet	0,75	
CH_3	26-27	doublet	0,80	J = 6
CH_3	21	doublet	0,93	J = 6
CH_3	19	singulet	1,06	

Etude du mécanisme de la transposition du cyclo-3,5 azido-6β cholestane, 53

1 - Action de CH_3COOH anhydre : acétyl-3β cholestène-5, 67

0,5g de cyclo-3,5 azido-6β cholestane, 53, séchés 24 heures sur P_2O_5, sont dissous dans 20cm³ d'acide acétique anhydre. On chauffe 2 heures à 100°, puis élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On dilue à l'eau et extrait par de l'éther qui, lavé et séché, est évaporé à sec. Le résidu cristallisé obtenu pèse 0,480g (F 114°) et cristallise dans l'acétone. Un échantillon purifié jusqu'à point de fusion constant possède des constantes physiques identiques à celles données dans la littérature pour l'acétyl-3β cholestène-5 :

	F 116°	α_D - 45°	($CHCl_3$, c = 1)
Litt.	F 116°	α_D - 47°	($CHCl_3$)

2 - Essai de transposition dans le benzène anhydre sans catalyseur :

0,5g de cyclo-3,5 azido-6β cholestane, dissous dans 20cm^3 de benzène anhydre, sont chauffés 2 heures à reflux . Après évaporation à sec du solvant, le résidu cristallise dans le mélange acétone-méthanol 2:1 et est identique au produit de départ.

3 - Essai de transposition dans le benzène anhydre en présence de BF_3 :

Se reporter à 54c : p. 118.

4 - Action de CH_3COOH anhydre sur azido-3β cholestène-5

0,5g d'azido-3β cholestène-5, 54, dissous dans 20cm^3 d'acide acétique anhydre, sont chauffés 2 heures à 100°. L'extraction menée comme en 1 - donne 0,5g d'un produit cristallisé identique au produit de départ : F 86°, α_D - 16° ($CHCl_3$, c = 1).

SYNTHESE DE LA CONAMINE

68 Cyclo-3,5 hydroxy-6α conanine (voir également : 37)

8g de cyclo-3,5 conanone-6, 20, sont dissous dans 400cm^3 de méthanol. On ajoute lentement 8g de BH_4K et soumet 12 heures à une légère agitation magnétique. On dilue alors à l'eau et extrait par de l'éther. Le solvant, séché et distillé à sec, donne un résidu qui pèse 8g et cristallise dans l'acétone :

1^e jet 6,750g F 180-181°

Un échantillon, purifié jusqu'à point de fusion constant et sublimé à 140°/0,01 mm de Hg, possède les constantes suivantes :

	F 185-186°	α_D + 114°	($CHCl_3$, c = 1,5)
Litt.	F 185-186°	α_D + 123°	($CHCl_3$, c = 2,2)

Spectre I.R. : -C-OH 3220 1050
cyclopropane 1020 810

Spectre de R.M.N. :

cyclopropane		multiplet	0,1-0,8	
CH_3	19	singulet	0,883	
CH_3	21	doublet	1,03	J=6,5
$N-CH_3$		singulet	2,22	
CH_2	18	système A/B	δ_A 1,86	J=10
			δ_B 3,02	
H	en 6	quadruplet centré sur	3,9	

69 Cyclo-3,5 hydroxy-6β conanine

2,650g de tosylate de latifoline, 38, sont dissous dans 30cm^3 d'éther. On ajoute 0,950g d'acide p-toluènesulfonique dissous dans 50cm^3 d'éther : le pH est voisin de 1. On évapore l'éther en présence d'une solution aqueuse d'acétate de sodium (4,8g dans 27cm^3), puis ajoute 105cm^3 d'acétone. On chauffe à reflux 12 heures, chasse l'acétone par distillation sous pression réduite, dilue à l'eau, alcalinise par de la soude et extrait par du chlorure de méthylène. Le solvant, séché, est distillé à sec. Le résidu cristallisé pèse 1,820g et cristallise dans l'hexane :

1e jet 1,350g F 175-180°

Un échantillon, purifié par recristallisation dans l'acétone, présente les constantes suivantes :

F 190° α_D + 78° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : C-OH 3220

Spectre de R.M.N. :

cyclopropane		multiplet	0,2-0,7	
CH_3	19	singulet	1,03	
CH_3	21	doublet	1,05	J = 6,5
$N-CH_3$		singulet	2,22	
CH_2	en 18	système A/B	δ_A 1,86	J = 10
			δ_B 3,06	
H	en 6		3,26	

Analyse : $C_{22}H_{35}NO$ = 329,5

calc. %	C 80,19	H 10,71	N 4,25
tr. %	80,24	10,80	4,36

70 Azido-3β conanène-5

A 1g de cyclo-3,5 hydroxy-6α ou β conanine, 68 ou 69, dissous dans 34cm^3 de solution d'acide azothydrique, on ajoute, en agitant vigoureusement, 1cm^3 de monoéthérate de BF_3. Après 3 heures de contact, la solution est lavée par NH_4OH (10%), puis à l'eau et séchée sur SO_4Na_2. L'évaporation à sec du solvant donne un résidu cristallisé pesant, 1,1g qui cristallise dans le mélange acétone-méthanol. :

1e jet	0,805g	F 103-104°

Un échantillon, purifié pour analyse, et sublimé à 90° 0,01mm/Hg, présente les constantes suivantes :

F 105° α_D + 20° ($CHCl_3$, c = 2)

Spectre I.R. :

N ≡ N	2100		N - N	1250
C = C	1670	800		

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,95	
CH_3	21	doublet	1,035	J = 6,5
N-CH_3		singulet	2,18	
CH_2	18	système A/B	δ_A 1,85	J = 10
			δ_B 2,98	
H en 6		multiplet	5,4	

Analyse : $C_{22}H_{34}N_4$ = 354,52

calc. %	C 74,53	H 9,67	N 15,81
tr. %	74,29	9,60	15,73

6 Amino-3β conanène-5 - Conamine

0,135g d'azido-3β conanène-5, 70, sont dissous dans $20cm^3$ d'éther anhydre et réduit par $AlLiH_4$ (0,2g). Après 12 heures d'agitation, l'excès de réactif est détruit par les méthodes usuelles, le solvant est séparé, séché et distillé à sec. Le résidu pesant 0,115g est une huile qui cristallise très difficilement dans l'éther de pétrole :

F 96-98° α_D + 16° (EtOH absolu, c = 0,8)

Spectre I.R. : NH_2 vers 3300 1590

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,935	
CH_3	21	doublet	1,07	J = 6,5
$N-CH_3$		singulet	2,22	
CH_2	18	système A/B	δ_A 1,88	J = 10
			δ_B 3,01	
H	en 6	multiplet	5,35	

Spectre de masse : m/e 328 = M+ 3% m/e 71 16,5%
m/e 313 = M-15 30% m/e 56 4 %

(La conamine se carbonatant instantanément, des précautions particulières doivent être prises lors de sa manipulation).

71 Chlorhydrate de Conamine

2,50g de conamine, 6, purifiés par chromatographie sur alumine d'activité IV (fractions éluées hexane-benzène 5% jusqu'à benzène-éther 1:1) sont dissous dans $30cm^3$ de méthanol et acidifiés par HCl concentré. On élimine l'acide chlorhydrique en excès par distillation sous pression réduite. Le résidu obtenu pèse 3,1g et cristallise dans l'éthanol.

1e jet	1,300g
2e jet	0,800g
3e jet	0,500g

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F > 330° α_D + 7° (MeOH, c = 2)

Spectre I.R. : NH_3^+ 2070

Analyse : $C_{22}H_{36}N_2$, 2 HCl, H_2O = 419,45

calc. %	C 62,98	H 9,60	O 3,80	N 6,67	Cl 16,95
tr. %	62,87	9,63	3,86	6,81	16,90

72 Isopropylamino-3β conanène-5 - N-isopropylconamine

1g de conamine base, 6, est traité à l'ébullition à reflux pendant 30 mn., par 50cm^3 d'acétone. Après distillation à sec, sous pression réduite, on obtient un résidu cristallisé pesant 1,10g (F 103-104°) qui cristallise dans l'acétone :

1e jet	0,620g	F 126°
2e jet	0,200g	F 123°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 128° α_D - 6,5 ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : C = N 1665 C = C 800

Spectre de R.M.N. :

CH_3 19	singulet	1,03
CH_3 21	doublet	1,06
$N=C(CH_3)_2$	deux méthyl non équivalents	1,86; 2,03
$N-CH_3$	singulet	2,22
CH_2 en 18	système A/B δ_B	3,02 J = 10

Spectre de masse :

m/e 368 = M+	2%	m/e 71	28,5%
m/e 353 = M-15	27%	m/e 96	2 %

Analyse : $C_{25}H_{40}N_2$ = 368,59

calc. %	C 81,46	H 10,94	N 7,60
tr. %	81,69	10,73	7,75

73 Acétamido-3β conanène-5 - N-acétylconamine

3g de conamine base, 6, sont dissous dans 10cm^3 d'anhydride acétique. Après 12 heures de contact, à la température du laboratoire, on distille le réactif sous pression réduite et reprend le résidu par du méthanol. Le produit cristallise dans l'acétone :

1e jet 1,700g F 180-182°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 222° α_D - 16° ($CHCl_3$, c = 0,8)

Spectre I.R. : CH_3CO-NH 1655 1565
C = CH 800

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,94	
CH_3	21	doublet	1,04	J = 6,5
CH_3CO		singulet	1,97	
N-CH_3		singulet	2,20	
CH_2	en 18	système A/B	δ_B 3	J = 10
H	en 3	multiplet	3,65	
H	6	multiplet	5,35	
NH		centré sur	5,65	

Analyse : $C_{24}H_{38}ON_2$ = 370,56

calc. %	C 77,78	H 10,14	N 7,56
tr. %	77,90	10,29	8,04

1 Diméthylamino-3β conanène-5 - Conessine

1,150g de N-isopropylconamine, 72, sont traités pendant 4 heures au bain-marie bouillant, par un mélange de 3cm^3 de

formaldéhyde à 30% et $3cm^3$ d'acide formique. On dilue à l'eau, alcalinise par NH_4OH et extrait par de l'éther. Le solvant, lavé et séché, est distillé à sec. Le résidu pèse 0, 125g et cristallise dans l'acétone :

1e jet	0, 052g	F 119°
2e jet	0, 048g	F 117°

Le premier jet est sublimé à 110°/0, 01mm/Hg, on obtient 0, 044g de cristaux fondant à 124-125°. Les autres constantes physiques sont identiques à celles données dans la littérature pour la conessine.

	trouvé	Littérature
F	124-125°	125°
α_D $CHCl_3$	- 3, 5°	2°
EtOH abs.	+ 26°	+ 25°

Spectres I.R. et de R.M.N. superposables à ceux d'un échantillon de référence.

Spectre de masse :

m/e 356 = M+	0, 4%	m/e 84	75%
m/e 345 = M-15	2 %	m/e 71	7%

SYNTHESE DE L'HOLAPHYLLAMINE

74 Cyclo-3, 5 hydroxy-6β prégnanone-20 : "iso"prégnènolone

Préparé à partir du tosylate de prégnènolone selon la technique donnée par A. CAVE (81) :

F 180° α_D + 120° ($CHCl_3$, c = 1)

77 Cyclo-3,5 azido-6β prégnanone-20

6g d'isoprégnènolone, 74, dissous dans 20cm^3 de benzène anhydre sont traités à 50°, pendant 4 heures, par 100cm^3 de la solution d'acide azothydrique en présence de 0,1cm^3 d'acide sulfurique pur. Après extraction, selon la technique habituelle, le solvant séché est distillé à sec. Le résidu cristallisé pèse 6,2g. On le purifie cependant par chromatographie sur 190g d'alumine Merck standard : solution benzénique.

Fractions				
	1-7	benzène	4,406g	cristallisé
	8-10	éther	0,127g	
	11-14	méthanol	1,224g	

Les fractions éluées par le benzène cristallisent dans un mélange méthanol/chlorure de méthylène (1:1) :

1^e jet	3,070g	F 88°
2^e jet	0,900g	F 87°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 89-90° (MeOH α_D + 115° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : N ≡ N 2080 N - N 1250
C = O 1690
cyclopropane 1020 810

Spectre de R.M.N. :

cyclopropane		multiplet	entre 0,5 et 0,8
CH_3	18	singulet	0,666
CH_3	19	singulet	1,1
CH_3-CO	21	singulet	2,11
H en	6	triplet	3,23 J = 3

Analyse : $C_{21}H_{31}ON_3$ = 341,48

calc. %	C 73,86	H 9,15	O 4,69	N 12,31
tr. %	74,00	9,31	4,72	12,56

78 Cyclo-3,5 amino-6β prégnanol-20β : isoholaphyllaminol

2g de cyclo-3,5 azido-6β prégnanone-20, 77, sont dissous dans 200cm^3 d'éther anhydre. Après addition lente de 2g d'hydrure d'aluminium-lithium et agitation 4 heures à la température du laboratoire, l'excès de réactif est détruit par les procédés habituels. L'éther est séparé, séché sur sulfate de sodium anhydre et distillé à sec. Le résidu obtenu pèse 1,950g et cristallise dans le mélange hexane-chlorure de méthylène (1:1) :

1^e jet 1,256g F 152°

Un échantillon, purifié pour analyse, possède les constantes suivantes :

F 155° (hexane/éther) α_D + 23°5 ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. :

NH_2	vers 3200	1555	
OH-	vers 3200	1090	

Spectre de R.M.N. :

CH_3	18	singulet	0,80	
CH_3	19	singulet	1,05	
CH_3	21	doublet	1,117	J = 6,5
H	20	multiplet	3,6-3,9	
OH		singulet	1,38	
H en	6	multiplet	5,40	

Analyse : $C_{21}H_{35}ON$ = 317,50

calc. %	C 79,44	H 11,11	N 4,41
tr. %	79,28	11,06	4,72

79 Cyclo-3,5 amino-6β prégnanone-20 (chlorhydrate de)

0,5g de cyclo-3,5 amino-6β prégnanol-20β, 78, sont dissous dans 15cm^3 d'acétone. On ajoute 0,65cm^3 du mélange oxydant de JONES (40) (voir 24a), et agite 30 minutes, à la température du laboratoire. On dilue à l'eau, alcalinise par de l'ammoniaque et extrait par de l'éther. Le solvant, lavé et séché, est distillé à sec et donne une laque de laquelle on prépare le chlorhydrate. Ce dernier cristallise dans le méthanol :

1e jet	0,190 g
2e jet	0,145 g

Un échantillon, du premier jet, purifié par recristallisation, présente des constantes physiques et un spectre I.R. identiques à ceux donnés par A. CAVE (81) :

F 260°	α_D + 70°	(MeOH, c = 1)
Litt. F 261°	α_D + 61°5	(MeOH, c = 1)

Spectre de R.M.N. de la BASE :

cyclopropane	multiplet	0-0,65	
CH_3 18	singulet	0,810	
CH_3 19	singulet	1,1	
CH_3 21	doublet	1,17	J = 6,5
H en 6	triplet	2,40	J = 2
H en 20	multiplet	3,70	

Analyse : $C_{21}H_{33}ONCl$ = 350,5

calc. %	C 71,64	H 9,74	N 3,98
tr. %	71,50	9,68	4,02

80 Cyclo-3,5 prégnanediol-6β,20β

A 6g d'isoprégnènolone, 74, dissous dans 300cm^3 de méthanol, on ajoute lentement (1 heure) et avec agitation magnétique, 3g de BH_4K. Après repos à la température du laboratoire, pendant 12 heures, on dilue à l'eau et extrait par du chlorure de méthylène, qui, lavé et séché, est distillé à sec. La mousse blanche obtenue pèse 6g et cristallise dans l'acétone.

1e jet 4,730g F 90-92°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 92° (acétone)	α_D + 25°	($CHCl_3$, c = 1,2)
F 79-80° (méthyléthylcétone)	α_D + 25°	($CHCl_3$, c = 1,5)

Spectre I.R. : OH 3400 1
cyclopropane 1020 810

Spectre de R.M.N. :

cyclopropane		singulet	0,15-0,60
CH_3	18	singulet	0,83
CH_3	19	singulet	1,06
CH_3	21	doublet	1,15 J = 6,5
H	en 6	triplet	3,28 J = 3
H	en 20	multiplet	3,75

81 Azido-3β prégnène-5 ol-20β

0,7g de cyclo-3,5 prégnanediol-6β, 20β, 80, sont traités, à la température du laboratoire, par 30cm^3 de la solution d'acide azothydrique, en présence de 0,7cm^3 d'éthérate de trifluorure de bore. Après 3 heures d'agitation, la solution est lavée selon la technique habituelle (NH_4OH, eau, eau salée) et séchée sur SO_4Na_2. La distillation sous pression réduite du solvant laisse un résidu cristallisé pesant 0,740g qui cristallise dans l'acétone.

1^e jet	0,455g	F 141-142°
2^e jet	0,150g	F 138°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 143-144° α_D - 50° ($CHCl_3$, c = 2)

Spectre I.R. : N ≡ N 2100 N - N 1250
C - OH 3200 C = C 800

Spectre de R.M.N. :

CH_3	18	singulet	0,73
CH_3	19	singulet	1,01
CH_3	21	doublet	1,13 J = 6
OH	singulet 1,4	disparaissant par deutération	
H	en 3	multiplet	3-3,30
H	en 21	multiplet	3,6-3,90
H	en 6	multiplet	4,5

Analyse : $C_{21}H_{33}ON_3$ = 343,50

calc. %	C 73,42	H 9,68	O 4,66	N 12,23
tr. %	73,20	9,73	4,63	12,18

82 Amino-3β prégnène-5 ol-20β : holaphyllaminol

0,6g d'azido-3β prégnène-5 ol-20β, 81, dissous dans 60cm^3 d'éther, sont réduits par 0,60g d'hydrure d'aluminium-lithium, à la température du laboratoire, pendant 4 heures. L'excès de réactif est détruit par les procédés habituels ; le solvant, séché et distillé à sec, laisse un résidu cristallisé pesant 0,550g qui cristallise dans un mélange acétate d'éthyle/méthanol (8:2) :

1^e jet	0,289g	F 218-219°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 221° α_D - 67° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. :

-OH	vers	3200	1090
$-NH_2$	vers	3200	1555
C = C		800	

Spectre de R.M.N. :

CH_3	18	singulet	0,76
CH_3	19	singulet	1
CH_3	21	doublet	1,13 J = 6
OH		singulet	1,5
H en	21	multiplet	3,6-3,9
H en	6	multiplet	5,35

Spectre de masse :

m/e = 317 = M+
m/e = 302 = M-15
m/e = 56

Analyse : $C_{21}H_{35}ON$ = 317,50

calc. %	C 79,44	H 11,11	O 5,04	N 4,41
tr. %	79,30	11,10	5,15	4,64

83 Amino-3β prégnène-5 one-20 - Holaphyllamine (chlorhydrate de)

0,2g d'holaphyllaminol, 82, sont dissous dans 5cm^3 d'acide acétique. On ajoute, goutte à goutte, une solution de 0,1g de CrO_3 dans un mélange d'eau (1cm^3) et acide acétique (5cm^3) et agite, pendant 12 heures. L'excès de réactif oxydant est détruit par addition de 2cm^3 d'éthanol. On alcalinise par NH_4OH pure et extrait par de l'éther. L'évaporation du solvant donne une laque pesant 0,2g que l'on transforme en chlorhydrate. Celui-ci cristallise dans le méthanol.

1^e jet 0,120g

Les constantes d'un échantillon, purifié pour analyse, sont identiques à celles données par A. CAVE (81).

F >300°	α_D + 18°	(MeOH, c = 1)
F >300°	α_D + 20°	(MeOH, c = 1,2)

Spectres I.R. : superposables

Spectre de R.M.N. de la BASE obtenue, à partir du chlorhydrate pur :

CH_3	18	singulet	0,65
CH_3	19	singulet	1
CH_3-CO	21	singulet	2,13
$-NH_2$	en 3	à 1,26	disparaissant par deutération
H	en 6	multiplet	5,30

SYNTHESES DE LA CONARRHIMINE ET DES METHYLAMINO-3β ET AMINO-3β CONADIENES-5,20(N)

4 Méthylamino-3β conanène-5 - Isoconessimine

Préparée par la méthode de V. BRAUN (95) à partir de la conessine.

1°) - Préparation de la cyanamide :

Une solution de 1g de conessine 1, dans $10cm^3$ d'éther anhydre, est ajoutée, goutte à goutte, à une solution refroidie de 0,5g de BrCN, dans $5cm^3$ d'éther anhydre. On agite ensuite 5 heures à 0°. La solution éthérée est alors lavée trois fois à l'eau, puis extraite par de l'acide acétique à 10. Cette solution est réalcalinisée par NaOH concentrée et extraite par du chlorure de méthylène. Ce solvant, lavé et séché, est distillé à sec. On obtient un résidu cristallisé, pesant 0,980g qui cristallise dans l'acétone.

1e jet 0,630g F 186°

Un échantillon, purifié par recristallisation dans l'éthanol, présente les constantes suivantes :

F 188° α_D + 17° ($CHCl_3$, c = 1,8)

Spectre I.R. : - C ≡ N 2200

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,96	
CH_3	21	doublet	1,03	J = 6
N-CH_3	en 20	singulet	2,2	
N-CH_3	3	singulet	2,86	
CH_2	en 18	système A/B	δ_A 1,86	J = 10
			δ_B 2,96	
H oléfinique		multiplet	5,4	

2°) - Saponification :

1g de N-déméthyl N-cyano-3β conanène-5 est traité par 100cm^3 de KOH 6 N (dans l'alcool à 80°) 48 heures à l'ébullition à reflux sous atmosphère d'azote. Après distillation, sous pression réduite de l'alcool, on dilue par de l'éther et lave à l'eau. Le solvant est séché et distillé à sec. On obtient un produit cristallisé dans l'acétone : 1e jet 0,670g, dont les constantes sont identiques à celles données dans la littérature pour l'isoconessimine :

F 94° α_D + 30° ($CHCl_3$, c = 1)

85 N-acétylisoconessimine

2g d'isoconessimine, 4, sont dissous dans 5cm^3 d'anhydride acétique. Après 2 heures de contact, à la température du laboratoire, on dilue à l'eau ammoniacale glacée et extrait par du chlorure de méthylène; le solvant lavé, séché et évaporé à sec donne 2,05g d'une huile qui cristallise dans l'acétone :

1e jet	1,750g	F 154°
2e jet	0,200g	

Les constantes physiques d'un échantillon, purifié par recristallisation, sont identiques à celles données dans la littérature pour la N-acétylisoconessimine (F 161°).

86 Acétylméthylamino-3β N-déméthyl N-cyano conanène-5

Une solution de 5g de N-acétylisoconessimine dans 350cm^3 de benzène anhydre est ajoutée, goutte à goutte, sous atmosphère d'azote et agitation magnétique à 10g de bromure de cyanogène sublimé, dissous dans 50cm^3 de benzène anhydre porté à l'ébullition. Après 4 heures de chauffage à reflux, la solution refroidie est lavée à l'eau, puis à l'eau acétique (10%) enfin lavée et séchée. Le solvant, évaporé sous pression réduite, donne un résidu qui pèse 5,25g et qui cristallise dans l'acétone :

1e jet	2,615g	F 253°
2e jet	0,555g	F 250°
3e jet	0,200g	F 250°

Un échantillon, purifié par recristallisation, présente les constantes suivantes :

F 255° α_D + 37° ($CHCl_3$, c = 2)

Spectre I.R. : C ≡ N 2200

$CH_3CO-N(CH_3)$ 1625

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,95	
CH_3	21	doublet	1,3	J = 6
CH_3-CO		singulet	2,1	
N-CH_3		pseudodoublet	2,95	J = 2
CH_2	18	système A/B	δ_A 3,24	J = 10
			δ_B 3,24	
H	en 5	multiplet	5,4	

Spectre de masse :

m/e 395 = M+		
m/e 380 = M-15		
m/e 352 = M-43	(perte de $COCH_3$)	
m/e 322 = M-73	(perte de CH_3-NH-$COCH_3$)	12,5%
m/e 307 = M-(73+15)		2,5%
m/e 295 = M-(73+27)	(27 = CNH)	
m/e 280 = M-(73+27+15)		
m/e 74		10 %
m/e 70		9,5%

Analyse : $C_{25}H_{37}ON_3$ = 395,57

calc. %	C 75,90	H 9,43	O 4,04	N 10,62
tr. %	75,74	9,59	4,01	10,74

87 Acétylméthylamino-3β N-déméthylconanène-5

- N-acétylconimine

2,97g de cyanamide, 86, sont traités à 120°, sous azote, par une solution de 23g de potasse dans 45cm^3 d'eau et 180cm^3 de méthanol, pendant 20 heures. La majeure partie du méthanol est chassée sous pression réduite ; le résidu est repris par

de l'éther qui est lavé à l'eau, séché et évaporé à sec. Le produit obtenu pèse 2,78g et cristallise dans l'acétone (F 165°). Un échantillon, purifié pour analyse, par recristallisation et sublimation à 120°/0,01mm/Hg, présente les constantes suivantes :

F 193-194° α_D - 25° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : CH_3-CO-N-CH_3 1640

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,96	
CH_3	21	doublet	1,13	J = 6
NH	20	singulet	1,58	
CH_3CO		singulet	2,1	
N-CH_3		singulet	2,88	
CH_2	en 18	système A/B	δ_A 2,56	J_{AB} = 12
			δ_B 2,88	
H	en 6	multiplet	5,35	

Spectre de masse :

m/e 370 = M+		m/e 74	4 %
m/e 355 = M-15	1 %	m/e 70	6 %
m/e 295	9,5%	m/e 57	13,5%
m/e 280	4,5%		

Analyse : $C_{24}H_{38}ON_2$ = 370,56

calc. %	C 77,78	H 10,34	O 4,32	N 7,56
tr. %	78,13	9,97	4,40	7,63

89 Acétylméthylamino-3β N-déméthylconadiène-5,20 (N)

0,660g de N-acétylconimine, 87, sont dissous dans 50cm^3 de chlorure de méthylène. On ajoute 1g de sulfate de sodium anhydre et peu à peu, 0,310g de N-chlorosuccinimide recristallisée. Après 1h 30 d'agitation, on lave à l'eau, séche sur sulfate de sodium et évapore à sec, sous pression réduite à une température ne dépassant pas 30°. La chloramine, 88, ainsi obtenue (I.R. : bande N-Cl à 1725cm^{-1}) est traitée à l'ébullition sous atmosphère d'azote par une solution de 0,6g

de sodium dans 60cm^3 de méthanol. Au bout d'une heure, la majeure partie du méthanol est éliminée par distillation sous pression réduite, le résidu est repris par du chlorure de méthylène, est lavé, séché et distillé à sec. Il pèse 0,650g et cristallise dans l'acétone.

1^e jet 0,333g F 219-220°

Un échantillon, purifié pour analyse par recristallisation et sublimation à 180°/0,01mm/Hg, présente les constantes suivantes :

F 223-224° α_D - 29° ($CHCl_3$, c = 0,8)

Spectre I.R. : CH_3-CO-NCH_3 1640

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	1	
CH_3	21	triplet	2	J = 2 (couplage avec les hydrogènes du méthylène 18 (93))
CH_3CO		singulet	2,1	
N-CH_3		singulet	2,9	
CH_2	18	singulet	3,53	
H en	6	multiplet	5,38	

Spectre de masse :

m/e 368 = M+	< 1%	m/e 74	6%
m/e 295	26%	m/e 70	10%
m/e 280	6%	m/e 55	8%

Analyse : $C_{24}H_{36}ON_2$ = 368,54

calc. %	C 78,21	H 9,85	O 4,34	N 7,60
tr. %	77,81	10,10	4,56	7,67

90 Méthylamino-3β N-déméthylconadiène-5,20(N)

0,105g du dérivé N-acétyl, 89, sont dissous dans 2cm^3 d'éthanol. On ajoute 0,5g de soude en pastille, dissous dans

1cm^3 d'eau et verse le tout dans un petit autoclave en acier inoxydable, en rinçant avec 2cm^3 d'éthanol. On chauffe sous pression à 160-180° pendant 4 heures. Après extraction par de l'éther, dans les conditions habituelles, on obtient un produit cristallisé blanc pesant 0,090g qui cristallise dans l'acétone :

1^e jet	0,052g	F 156°
2^e jet	0,020g	

Le premier jet, purifié pour analyse, par sublimation à 130°/0,01mm/Hg, présente les constantes suivantes :

F 157° α_D - 26° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : NH 3200 1640
C=N 1640

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,98	
CH_3	21	triplet	1,98	J = 2
$N-CH_3$		singulet	2,45	
CH_2	18	singulet	3,5	
H	en 6	multiplet	5,4	

Spectre de masse :

m/e 326 = M+	2%	m/e 70	20%
m/e 257	14%	m/e 55	6%

91 Acétylamino-3β N-déméthyl N-cyano conanène-5

2,26g de N-acétylconamine, 73, sont dissous dans 200cm^3 de benzène anhydre. On ajoute 2,3g de bromure de cyanogène sublimé et porte à l'ébullition pendant 1 heure sous atmosphère d'azote. On ajoute de nouveau 2,3g de BrCN et chauffe à reflux, pendant 2 heures. Après refroidissement, le faible précipité de bromométhylate est filtré et la solution est évaporée à sec sous pression réduite. On obtient un résidu pesant 2,31g et cristallisant dans l'alcool à 95°.

1^e jet	1,350g	F 226°
2^e jet	0,300g	F 217°
3^e jet	0,100g	F 216°

Un échantillon, purifié pour analyse par recristallisation et sublimation à 190°/0,01mm/Hg, présente les constantes suivantes :

F 229-230° α_D + 32° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : C ≡ N 2200 CH_3-CO-NH 1640 1550

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,95	
CH_3	21	doublet	1,30	J = 6,5
CH_3CO		singulet	1,95	
CH_2	18	système A/B	δ_A 3,20	J_{AB} = 10,5
			δ_B 3,11	
H en	6	multiplet	5,4	

Spectre de masse :

m/e 381 = M+	< 1%	m/e 217	2,5%
m/e 322 = M-59	16%	m/e 202	3 %
m/e 307 = M-(59+15)	3%	m/e 60	2 %
m/e 295 = M-(59+27)	< 1%	m/e 56	3 %
m/e 280 = M-(59+27+15)			

Analyse : $C_{24}H_{35}ON_3$ = 381,54

calc. %	C 75,55	H 9,25	O 4,19	N 11,01
tr. %	75,27	9,27	4,35	11,53

92 et 5 Amino-3β N-déméthylconanène-5 - Conarrhimine

1,5g de cyanamide, 91, sont dissous dans 105cm³ de méthanol. On ajoute une solution de 30g de potasse dans 30cm³ d'eau et chauffe à reflux, sous atmosphère d'azote, pendant 48 heures. Après distillation de la majeure partie de l'alcool, on dilue par du chlorure de méthylène qui est lavé à l'eau, séché et évaporé à sec. Le résidu pesant 1,2g est une huile qui ne cristallise pas. On prépare alors le chlorhydrate 92 dans l'éthanol et obtient 1,14g de produit cristallisé.

Constantes de ce dichlorhydrate purifié pour analyse :

F > 300° α_D - 28° (Méthanol, c = 1)

Spectre I.R. : NH_3^+ 2040

Analyse : $C_{21}H_{36}N_2Cl_2$ = 387,43

calc. %	C 65,09	H 9,35	N 7,23	Cl 18,33
tr. %	64,85	9,16	7,53	18,11

La base est préparée, à partir du chlorhydrate dissous dans l'eau, par alcalinisation par la soude et extraction par du chlorure de méthylène. Elle est obtenue cristallisée dans l'hexane et pour analyse est sublimée à 110-120°/0,01mm/Hg. Cette base se carbonate assez facilement. Les constantes sont les suivantes :

F 135-136° α_D - 26° ($CHCl_3$, c = 2,5)

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,93	
CH_3	21	doublet	1,05	J = 7
CH_2	18	système A/B	δ_A 2,83	J_{AB} = 12
			δ_B 2,60	

Spectre de masse :

m/e 314 = M+	< 1 %	m/e 57	31%
m/e 299 = M-15	7 %	m/e 56	14%
m/e 257	5,5%		

Analyse : $C_{21}H_{34}N_2$ = 314,5

calc. %	C 80,19	H 10,90	N 8,91
tr. %	80,06	10,64	9,07

94 Acétylamino-3β N-déméthylconanène-5 - Acétylconarrhimine

a - A partir de l'acétylamino-3β N-déméthyl N-cyanoconanène-5

1,5g de cyanamide, 91 sont traités à l'ébullition à reflux, sous atmosphère d'azote, par 17g de potasse, dissous dans 30cm^3 d'eau et 120cm^3 de méthanol (KOH 2 N, méthanol 80°). Après 24 heures de réaction, la majeure partie du méthanol est éliminée par distillation sous pression réduite et le résidu dilué au chlorure de méthylène. Celui-ci est lavé à l'eau jusqu'à neutralité, séché et distillé à sec. Le résidu obtenu pèse 1,35g mais ne donne, par cristallisation dans l'acétone, que 0,380g, F 230°, d'acétylconarrhimine 94. Un échantillon, purifié pour analyse par recristallisation et sublimation à 190°/0,01mm/Hg, présente les constantes suivantes :

F 251-252° α_D - 57° ($CHCl_3$, c = 1,5)

Spectre I.R. : - NH 3200
CH_3CONH 1640 1550

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,93	
CH_3	21	doublet	1,12	J = 6
CH_3CO		singulet	1,97	
CH_2	18	système A/B	δ_A 2,81	J_{AB} = 12
			δ_B 2,60	
H	en 6	multiplet	5,38	

Analyse : $C_{23}H_{36}ON_2$ = 356,53

calc. %	C 77,48	H 10,18
tr. %	77,65	10,22

b - A partir de la conarrhimine

0,2g de conarrhimine 5 sont dissous dans 0,5cm^3 d'anhydride acétique et 2cm^3 de méthanol. Un produit cristallise que l'on essore après 2 heures de contact :

1^e jet 0,160g F 246°

Par purification, ses constantes deviennent identiques à celles données ci-dessus.

c - A partir de l'acétylamino-3β N-déméthyl N-carbamyl-conanène-5

0,1g de l'amide 95 sont dissous dans 5cm³ de méthanol ; on ajoute 5cm³ d'acide chlorhydrique N et place au bain-d'huile à 100°, 40 heures sous atmosphère d'azote. On dilue à l'eau, alcalinise par de l'ammoniaque et extrait le précipité par du chlorure de méthylène. Le solvant, lavé, séché et évaporé, donne un résidu de 0,080g qui cristallise dans l'acétone.

1e jet 0,035g F 234°

Après sublimation, le produit présente les constantes décrites pour la N-acétylconarrhimine :

F 251-252° α_D - 57° ($CHCl_3$, c = 1)

95 Acétylamino-3β N-déméthyl N-carbamylconanène-5

Les eaux-mères de cristallisation de l'acétylconarrhimine 94a, soit 0,970g, sont chromatographiées sur 29g d'alumine Merck standard. Les fractions éluées par un mélange d'éther et d'éthanol (1:1) pèsent 0,505g et cristallisent dans l'acétone.

1e jet 0,225g F 260°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 275° α_D - 39° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : >N - CO 1580 NH-CO 1640 1550

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,95	
CH_3	21	doublet	1,31	J = 6
CH_3CO		singulet	1,96	
$CONH_2$		singulet	4,6	

H	en 6	multiplet	5,35	
NH		doublet	5,8	J = 8
CH_2	en 18	système A/B	δ_A 3	
			δ_B 3,3	J = 10

97 Salicylalamino-3β N-déméthylconanène-5

A 1,7g de conarrhimine 5, dissous dans 20cm^3 de méthanol, on ajoute 0,6cm^3 d'aldéhyde salicylique. On laisse 1 heure en contact puis distille à sec le méthanol. Le résidu cristallise dans l'éthanol à 95°.

1e jet	1,5g	F 190-191°
2e jet	0,6g	F 190°

Un échantillon, purifié pour analyse par recristallisation dans le méthanol, présente les constantes suivantes :

F 195° α_D + 45° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : C = N 1630
noyau benzénique 1580 1500 755

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	1,01	
CH_3	21	doublet	1,11	J = 6
CH_2	18	système A/B	δ_A 2,82	
			δ_B 2,60	J_{AB} = 12
H	en 6	multiplet	5,4	
Noyau benzénique			7,2	
H iminique			8,4	

Analyse : $C_{28}H_{38}ON_2$ = 418,58

calc. %	C 80,33	H 9,15	N 6,69
tr. %	80,27	9,05	6,90

99 Salicylalamino-3β N-déméthylconadiène-5,20(N)

a - A partir de la salicylalconarrhimine

0,5g de salicylalconarrhimine, 97, sont dissous dans 50cm^3 de chlorure de méthylène sec. On ajoute 1g de sulfate de sodium anhydre et, peu à peu, 0,120g de N-chlorosuccini-

mide recristallisée. Après 1 heure d'agitation, la solution est lavée, séchée et distillée à sec sous pression réduite sans dépasser 30°. La chloramine obtenue, 98, est traitée à l'ébullition sous atmosphère d'azote, pendant 1 heure, par une solution de 0,5g de sodium dans 50cm^3 de méthanol anhydre. On dilue avec de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène qui est lavé, séché et distillé à sec. On obtient un résidu pesant 0,495g qui cristallise dans le méthanol :

1^e jet	0,450g	F 200°

Un échantillon, purifié pour analyse par recristallisation dans un mélange benzène-hexane (1:1), présente les constantes suivantes :

F 208° α_D + 46° ($CHCl_3$, c = 1,3)

Spectre I.R. :

C = N (conjugué)	1630)		
C = N en 20	1650		
benzène O-disubstitué	1580	1500	755

Spectre de R.M.N. :

CH_3 19		singulet	1,03	
CH_3 21		triplet	2	J = 1,5
CH_2 18	allure de	singulet	3,53	
H en 6		multiplet	5,30	
Benzène O-disubstitué			6,5-7,30	
H iminique		singulet	8,38	

Spectre de masse :

m/e 416 = M+	13,6%	m/e 280	1 %
m/e 401 = M-15	2 %	m/e 257	5,5%
m/e 295	2,5%	m/e 56	6 %
		m/e 55	4,5%

Analyse : $C_{28}H_{36}ON_2$ = 416,58

calc. %	C 80,72	H 8,71	O 3,84	N 6,73
	80,79	8,79	4,03	6,67

b - A partir de l'amino-3β N-déméthylconadiène-5,20(N)

0,130g d'amino-3β N-déméthylconadiène-5,20(N) sont dissous dans 10cm^3 de méthanol. On ajoute 0,07cm^3 d'aldéhyde salicylique, fraîchement redistillée, et laisse 1 heure en con-

tact. On évapore à sec ; le résidu cristallise dans le méthanol.

1e jet	0,090 g	F 200°
2e jet	0,060 g	

Après purification, les constantes d'un échantillon sont identiques à celles données en a - pour le salicylalamino-3β N-déméthylconadiène-5,20(N).

101 Amino-3β N-déméthylconadiène-5,20(N) (chlorhydrate de)

0,400g du dérivé salicylidènique, 99, sont traités au bain-marie bouillant par 90cm^3 d'acide chlorhydrique 3 N. Après refroidissement on extrait l'aldéhyde salicylique libéré par de l'éther, puis on alcalinise par de l'ammoniaque glacée et extrait à nouveau par de l'éther, qui est lavé, séché et distillé à sec. Le résidu obtenu ne cristallise pas et est transformé en chlorhydrate. Dans un mélange d'éthanol absolu et d'acétone on obtient :

1e jet 0,280g F > 300°

Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F > 300° α_D - 9,5° (MeOH, c = 1)

Spectre I.R. : NH_3^+ 2040 $C=\overset{+}{N}=$ 1690

96 Acétylamino-3β N-déméthylconadiène-5,20(N)

a - A partir de l'acétylamino-3β N-déméthylconanène-5

0,600g d'acétylconarrhimine, 94, sont dissous dans 50cm^3 de chlorure de méthylène sec. On ajoute 1g de sulfate de sodium anhydre et, peu à peu, 1g de N-chlorosuccinimide. Après 1 heure, d'agitation, on lave à l'eau, séche et évapore sous pression réduite sans dépasser une température de 30°. Le résidu est traité par une solution de 0,6g de sodium dans 60cm^3 de méthanol anhydre, pendant 1 heure à l'ébullition à reflux, sous atmosphère d'azote. Le méthanol est chassé par distillation sous pression réduite ; on reprend par du chlorure de méthylène qui est lavé à l'eau, séché et distillé à sec. Le

résidu pèse 0,600g et cristallise dans l'acétone.

1e jet 0,275g F 250°

Par chromatographie des eaux-mères sur 12g d'alumine Merck standard, on isole par élution par du chlorure de méthylène contenant 2% d'éthanol 0,267g d'acétamide, 96, donnant, dans l'acétone, 0,180g de cristaux, F 255°.

Un échantillon, purifié pour analyse par recristallisation dans l'acétone et sublimation à 220°/0;01mm/Hg présente les constantes suivantes :

F 263° α_D - 30 ($CHCl_3$, c = 0,8)

Spectre I.R. : CH_3CO-NH 1655 1565
- C = N - vers 1665

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,967
CH_3CO		singulet	1,98
CH_3	21	triplet	2
CH_2	18		
H en	6	multiplet	5,45

Spectre de masse :

m/e 354 = M+	< 1%	m/e 60	1%
m/e 295	26%	m/e 55	10%
m/e 280	5%		

Analyse : $C_{23}H_{34}ON_2$ = 354,5

calc. %	C 77,92	H 9,67	N 7,90
tr. %	77,91	9,78	7,94

100 Benzylamino-3β N-déméthylconadiène-5,20(N)

0,400g de base, 101, amorphe sont dissous dans 15cm^3 de méthanol. On ajoute 0,15cm^3 d'aldéhyde benzoïque redistillée. Après 1 heure de contact, le méthanol est chassé ; le résidu cristallise dans l'acétone :

F 180° α_D + 10° ($CHCl_3$, c = 1)

Spectre I.R. : C = N (conjugué) 1655.

Analyse : $C_{28}H_{36}N_2$ = 400,58

calc. %	C 83,95	H 9,06	N 6,90
tr. %	83,90	9,10	7,05

102 Iodométhylate de salicylamino-3β N-déméthylconadiène-5,20(N)

0,300g de salicylidène, 99, sont dissous dans un mélange de méthanol ($30cm^3$) et de $CHCl_3$ ($30cm^3$). On ajoute 9g de ICH_3 redistillé et porte à reflux 3 heures. On évapore le réactif et les solvants par distillation sous pression réduite. Le produit obtenu cristallise dans l'éthanol ou l'acétone. Après purification, ses constantes sont les suivantes : F 263°.

Spectre I.R. (KBr) : $C = \overset{+}{N}$ = 1693 -OH vers 3300
C = N 1625
benzène O-disubstitué 1580 1500 765

Action de OH^- : salicylamino-3β N-déméthylconadiène-5,20(21)

0,1g de l'iodométhylate, 102, sont dissous dans $5cm^3$ d'eau, on alcalinise par NaOH et extrait par de l'éther. Le solvant, lavé et séché, est évaporé à sec. On obtient une huile qui ne peut cristalliser mais dont le spectre de R.M.N. est caractérisé par la disparition du doublet attribuable au CH_3 21 et l'apparition d'un signal N-CH_3 à 2,6ppm.

105 Iodométhylate de N-déméthylconanène-20(N) one-3

0,500g de N-déméthylconanène-20(N), 104, sont dissous dans $10cm^3$ d'éthanol absolu. On ajoute $3cm^3$ d'iodure de méthyle et laisse en contact 24 heures. On évapore à sec le solvant et le réactif ; le résidu cristallise dans l'acétone :

1e jet 0,256g
2e jet 0,157g

Après purification, un échantillon présente les constantes suivantes :

F 280°

Spectre I.R. : $C=O$ 1710
$C=\overset{+}{N}=$ 1694

Action de OH^- = céto-3 N-déméthylconanène-20(21)

0,158g de l'iodométhylate, 105, sont dissous dans $2cm^3$ de méthanol. On alcalinise par l'ammoniaque et extrait par de l'éther. Le solvant est lavé, séché et distillé à sec; on obtient une laque très instable pesant 0,088g qu'il est impossible de cristalliser.

Spectre I.R. : $C=O$ 1710
$C=CH_2$ 1642

Spectre de R.M.N. :

CH_3	19	singulet	0,98
$N-CH_3$		singulet	2,63
Disparition du signal du méthyl		21	

107 Hydroxy-3β conanène-5α dihydrolatifoline

0,090g de l'énamine précédente sont dissous dans l'acide acétique et hydrogénés en présence d'oxyde de platine (50mg). Lorsque l'absorption d'hydrogène a cessé, le produit est extrait par de l'éther, après alcalinisation par NaOH. Le solvant, lavé et séché, est distillé à sec. Le résidu obtenu est dissous dans du benzène et chromatographié sur 1,5g d'alumine Merck standard. Les fractions éluées par du CH_2Cl_2 pèsent 0,044g et cristallisent dans l'acétone, F 165°.

Après sublimation à 150° sous 0,01mm de Hg, les constantes du produit (F 170° ; α_D + 54° ; $CHCl_3$, c = 1) sont identiques à celles de la dihydrolatifoline (94). Les spectres I.R. et de R.M.N. sont superposables à ceux d'un échantillon de référence.

CONCLUSION

Après l'exposé des méthodes générales d'introduction d'une fonction amine primaire en position 3 dans une molécule stéroïdique insaturée en 5,6, il a été montré que toutes les méthodes directes de substitution déjà décrites conduisaient à des mélanges d'amines isomères difficilement séparables.

Une méthode stéréospécifique a été proposée pour chacun des cas suivants :

- Amino-3α 5 stéroïdes : action de N_3Na sur un tosyloxy-3β 5 stéroïde dissous dans la N-méthylpyrrolidone ;

  Une application de la méthode précédente a conduit à la synthèse de l'α-conamine et de l'α-conessine (conkuressine).

- Amino-3β 5 stéroïdes et cyclo-3,5 amino-6β stéroïdes : action de N_3H sur un cyclo-3,5 hydroxy-6 stéroïde en présence de quantités déterminées d'éthérate de trifluorure de bore.

  Les mécanismes de ces réactions ont été envisagés.

Les synthèses partielles de la conamine ou amino-3β conanène-5, de la conarrhimine ou amino-3β N-déméthylconanène-5, alcaloïdes mineurs de l'Holarrhena antidysenterica et de leurs principaux dérivés ont été réalisés.

Il a été montré que la conessidine et la conkurchine ne pouvaient respectivement avoir les structures du méthylamino-3β N-déméthylconadiène-5, 20(N) et de l'amino-3β N-déméthylconadiène-5, 20 (N). Ces dérivés ont été préparés par synthèse partielle et sont différents des deux alcaloïdes précités. L'examen critique des formules possibles conduit à attribuer à la conkurchine la structure amino-3β N-déméthylconadiène-5, 18(N). Celle-ci vient d'être démontrée dans un travail réalisé dans notre laboratoire (M. TRUONG-HO Minh). La structure réelle de l'amino-3β N-déméthylconadiène-5, 18 (N) a été proposée pour la conkurchine.

REFERENCES

1 - R. GOUTAREL, "Alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées", Hermann Ed. Paris, 1964.

2 - M.-M. JANOT, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, C.R. Acad. Sci., Paris, 1958, 246, 3076.

Q. KHUONG-HUU, Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, Paris, 1960.

3 - N.G. BISSET, Annales Bogorienses, 1960, 3, part 1, 105
ibid. 1961, 4, part 2, 65

4 - M. PICHON, Mém. Mus. Hist. Nat. Paris, 1948, 24, 117.

5 - a - R. HAINES, Trans. Méd. Soc. Bombay, 1858, 4, 28 ; Pharm. J., 1865, 6, 432.
- b - H. WARNECKE, Ber., 1886, 19, 60 ; Arch., 1888, 26, 248.

6 - a - S. SIDDIQUI, P.P. PILLAY, J. Indian Chem. Soc., 1932, 9, 553
- b - J. Indian Chem. Soc., 1933, 10, 673
- c - S. SIDDIQUI, J. Indian Chem. Soc., 1934, 11, 283
- d - S. SIDDIQUI et R.H. SIDDIQUI, Proc. Indian Acad. Sci., 1936, 3A 249.

7 - a - A. BERTHO, G. VON SCHUCKMANN, W. SCHONBERGER, Ber., 1933, 66, 786.
- b - A. BERTHO, Archiv. Pharm. Berlin, 1939, 277, 237.
- c - A. BERTHO, D.R.P., n°722897, 23 Avril 1940.
- d - A. BERTHO, Ann., 1944, 555, 214.
- e - A. BERTHO, Angew. Chem. Abt. A., 1947, 59, 278.
- f - A. BERTHO, Ber., 1947, 80, 316.
- g - A. BERTHO, Ann., 1950, 569, 1.
- h - A. BERTHO, Ann., 1951, 573, 210.

8 - a - R.D. HAWORTH, J. McKENNA et N. SINGH, J. Chem. Soc., 1949, 831.
- b - H. FAVRE, R.D. HAWORTH, J. McKENNA, R.G. POWELL et G.H. WHITFIELD, J. Chem. Soc., 1953, 1115.
- c - R.D. HAWORTH, H. MICHAEL, J. Chem. Soc., 1957, 4973.

9 - a - R. TSCHESCHE et R. PETERSEN, Ber., 1954, 87, 1719.
- b - R. TSCHESCHE et A.C. ROY, Ber., 1956, 89, 1288.
- c - R. TSCHESCHE et K. WIENCZ, Ber., 1958, 91, 1504.
- d - R. TSCHESCHE et P. OTTO, Ber., 1962, 95, 1144.
- e - R. TSCHESCHE et H. OCKENFELS, Chem. Ber., 1964, 97, 2326.

10 - a - L. LABLER, V. CERNY, Chem. Listy, 1957, 51, 2344.
- b - A. KASAL, A. POLAKOVA, A.V. KAMERNITSKY, L. LABLER et V. CERNY, C.C.C.C., 1963, 28, 1189.
- c - L. LABLER, F. SORM, Coll. Czech. Chem. Com., 1963, 28 2345.
- d - L. LABLER, J. HORA, V. CERNY, Coll. Czech. Chem. Com., 1963, 28, 1584.
- e - V. CERNY, L. DOLEJS, F. SORM, Coll. Czech. Chem. Com., 1964, 29, 43.

10 bis - M.-M. JANOT, P. LONGEVIALLE et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1964, 2158.

11 - a - F.L. PYMAN, J. Chem. Soc., 1919, 115, 163.
- b - I.M. HANS et F. MARTIN, J. Pharm. Belg., 1954, 391.
- c - A. UFFER, Helv. Chim. Acta, 1956, 39, 1834.
- d - H. ROSTOCK, E. SEEBECK, Helv. Chim. Acta, 1958, 41, 11.

12 - S. SIDDIQUI, S.C. MISRA et V. SHARMA, J. Sci. Ind. Res., 1945, 3, 555.

13 - V.P. BHAVANANDA et G.P. WANNIGAMA, J. Chem. Soc., 1960, 2368.

14 - K. POLSTORFF et P. SCHIRMER, Ber., 1886, 78.

15 - A. SCHMIT, Thèse Fac. Pharm. Paris ; Travaux Lab. Mat. Méd., Paris, 1950, 35,

16 - M.-M. JANOT, X. MONSEUR, C. CONREUR et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1962, 285.

17 - R. PARIS, Bull. Sci. Pharm., 1938, 45, 543 ;
ibid. 1942, 49, 33.

18 - a - M.-M. JANOT, A. CAVE et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1959, 896.
- b - M.-M. JANOT, A. CAVE et R. GOUTAREL, C.R. Acad. Sci., 1960, 251, 559.

19 - O. JEGER et V. PRELOG, in R.H.F. MANSKE, The Alkaloids, Chemistry and Physiology, Academic Press, New York, London, VII, 1960, 328.

20 - A. WINDAUS, J. ADAMLA, Ber., 1911, 44, 3051.
R.D. HAWORTH, P. DODGSON, J. Chem. Soc., 1952, 67.

21 - L. LABLER, V. CERNY, F. SORM, Chem. Listy, 1954, 48, 1058.

22 - R.A.B. BANNARD et A.F. McKAY, Can. J., 1955, 33, 1166.

23 - R.J.W. CREMLYN, D.L. GARMAISE, C.W. SHOPPEE, J. Chem.Soc., 1953, 1847.

24 - W.R. HERTLER, E.J. COREY, J.Org.Chem., 1958, 23, 1221.

25 - P.L. JULIAN, A. MAGNANI, E.W. MEYER, W. COLE, J.Am. Chem.Soc., 1948, 70, 1834.

26 - R.D. HAWORTH, L.H.C. LUNTS, J.McKENNA, J.Chem.Soc., 1953, 986.

27 - G.R. VAVASOUR, H.I. BOLKER et A.F. McKAY, Can.J., 1952, 30, 933.

28 - J.H.PIERCE, H.G. RICHARDS, C.W. SHOPPEE, R.J. STEPHENSON, G.H.R. SUMMERS, J.Chem.Soc., 1955, 694.

29 - F. SORM, L. LABLER, V. CERNY, Coll.Czech. Chem.Com., 1953, vol.18, p.842.

30 - R. GOUTAREL, A. CAVE, L. TAN et M. LEBOEUF, Bull.Soc., Chim., 1962, 646.

31 - D.H.R. BARTON et L.R. MORGAN, J.Chem.Soc., 1962,622.

32 - F. SORM, L. LABLER, V. CERNY, Coll.Czech.Chem.Com., 1954, vol. 19, 1249.

33 - F. SORM, L. LABLER, V. CERNY, Chem.Listy, 1954,48,1958.

34 - L. F. FIESER, J.Am.Chem.Soc., 1953, 75, 5421.

35 - R. PAPPO, J.Am.Chem.Soc., 1959, 81, 1010, U.S.P. 2907758, 6 Octobre 1959.

36 - J. HORA et V. CERNY, Coll.Czech.Chem.Com., 1961, 26,2217.

37 - A. WINDAUS, G. STEIN, Ber., 1904, 37, 3699.
K. LADENBURG, P.N. CHAKRAVORTY et E.S.WALLIS, J.Am. Chem.Soc., 1939, 61, 3483.

38 - P.N. ROO, J.Org.Chem., 1960, 25, 1058.

39 - G.I. POOS, G.E. ARTH, R.E. BEYLER, L.H. SARETT, J.Am. Chem.Soc., 1953, 75, 422.

F. SONDHEIMER, M. VELASCO, G. ROSENKRANZ, J.Am. Chem.Soc., 1955, 77, 193.

40 - C. DJERASSI, R.R. ENGLER, A. BOWERS, J.Org.Chem., 1956, 21, 1547.

41 - K. HENSLER, P. WIELAND, A. WETTSTEIN, Helv.Chim. Acta, 1961, 44, 1379.

42 - L. CAGLIOTI, P. GRASSELLO, G. MAINA, Chim.Ind.Milan, 1963, 45, 559.

43 - Cl. MONNERET, F.X. JARREAU, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull.Soc.Chim., 1964, 2167.

44 - A. WINDAUS, Ber., 1903, 36, 3754.

45 - A. WINDAUS et O. DALMER, Ber., 1919, 52, 162.

45 - L. BLUNSKI, E. HARDEGGER et H.L. SIMON, Helv. Chim. Acta, 1946, 29, 199.

46 - E.G. FORD, P.N. CHAKRAVORTY et E.S. WALLIS, J.Am. Chem.Soc., 1938, 60, 413.

47 - M.-M. JANOT, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, C.R. Acad.Sci., Paris, 1962, 254, 1326.

48 - E.S. WALLIS, E. FERNHOLZ, F.T. GEPHART, J.Am. Chem.Soc., 1937, 59, 137.

49 - W. STOLL, Z. Physiol., 1932, 207, 147.

50 - T. WAGNER-JAUREGG, L. WERNER, Z. Physiol., 1932, 213, 119.

51 - J.H. BEYNON, I.M. HEILBRON et F.S. SPRING, J.Chem. Soc., 1937, 1459.

52 - L. LABLER et F. SORM, Coll.Czech. Com., 1955, 20, 188.

53 - a - S. WINSTEIN, A.H. SCHLESINGER, J.Am.Chem.Soc., 1948, 70, 3528.
- b - S. WINSTEIN, E.H. KOSOVER, J.Am.Chem.Soc., 1956, 78, 2685.

54 - a - J.H. BEYNON, I.M. HEILBRON, F.S. SPRING, J.Chem.Soc., 1936, 907.
- b - E.S. WALLIS, E.G. FORD, J.Am.Chem.Soc., 1937, 59, 1415.
- c - H.M. KENNIS, J.Am.Chem.Soc., 1947, 69, 2565.
- d - H.M. KENNIS, J.Am.Chem.Soc., 1948, 70, 675.
- e - L.C. KING, R.M. DODSON, L.A. SUBLUSKEY, J.Am.Chem. Soc., 1948, 70, 1176.
- f - R.M. DODSON, B. RIEGEL, J.Org.Chem., 1948, 13, 424.
- g - L.C. KING, J.Am.Chem.Soc., 1948, 70, 2685.
- h - J.W. RALLS, R.M. DODSON, B.RIEGEL, J.Am.Chem.Soc., 1949, 71, 3320.
- i - A.F. WAGNER et E.S. WALLIS, J.Am.Chem.Soc., 1950, 72, 1047.
- j - R.G. PEARSON, L.C. KING, S.H. LANGER, J.Am.Chem. Soc., 1951, 73, 4149.
- k - A.F. WAGNER, N.E. WOLFF, E.S. WALLIS, J.Org.Chem., 1952, 17, 1361.
- l - C.W. SHOPPEE, G.H.R. SUMMERS, J.Chem.Soc., 1952, 3361.
- m - L. LABLER et V. CERNY, Chem. Listy, 1957, 51, 2344.

55 - C.W. SHOPPEE, D.F. WILLIAMS, J.Chem.Soc., 1955, 686.

56 - a - S. WINSTEIN, R. ADAMS, J.Am.Chem.Soc., 1948, 70, 838.
- b - S. WINSTEIN, E.M. KOSOVER, J.Am.Chem.Soc., 1959, 81, 4401.
- c - M. SIMONETTA, S. WINSTEIN, J.Am.Chem.Soc., 1954, 76, 18.

57 - B. TCHOUBAR, Bull. Soc. Chim., 1964, 2069.

58 - a - L. P. HAMMETT, Ph. Org. Chem., p. 52, McGraw-Hill, New-York, 1940.
- b - A. J. PARKER, Quart. Rev., 1962, 16, 163.

59 - S. G. SMITH, S. WINSTEIN, Tetrahedron, 1958, 3, 319.

60 - E. A. S. CAVELL, J. Chem. Soc., 1958, 4217.
E. A. S. CAVELL, J. A. SPEED, J. Chem. Soc., 1960, 1453.

61 - M. L. SCHLÄFER, W. SCHAFFERNICHT, Angew. Chem., 1960, 72, 618.

62 - a - M. F. HAWTHORNE, G. S. HAMMOND, B. M. GRAYBILL, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 486.
- b - R. A. SHILEY, C. ARNOLD, J. Org. Chem., 1960, 25, 257.
- c - L. FRIEDMAN, H. SHECHTER, J. Org. Chem., 1960, 25, 877.
- d - H. B. HENBEST, W. R. JACKSON, J. Chem. Soc., 1962, 955.
- e - A. POHORYLES, I. GAT, S. SAREL, J. Chem. Soc., 1962, 3261.

63 - J. MILLER, A. J. PARKER, J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 117.
A. K. BOSE, J. K. KISTNER, F. FARBER, J. Org. Chem., 1962, 27, 2925.

64 - M. -M. JANOT, A. CAVE et R. GOUTAREL, C. R. Acad. Sci., 1960, 251, 559.

65 - R. E. MARKER, T. S. OAKWOOD, M. M. CROOKS, J. Am. Chem. Soc., 1936, 58, 481 et 1948.

66 - F. X. JARREAU, B. TCHOUBAR et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1962, 887.

67 - a - N. KORNBLUM, J. POWERS, G. J. ANDERSON, W. J. JONES, H. O. LARSON, O. LEVAND et W. M. WEAVER, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 6562.
- b - N. KORNBLUM, W. J. JONES, G. J. ANDERSON, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4113.

68 - S. G. SMITH, S. WINSTEIN, Tetrahedron, 1958, 3, 317.

69 - I. M. HUNSBERGER, J. M. TIEN, Chem. & Ind., 1959, 88.

70 - D. N. JONES, M. A. SAEED, J. Chem. Soc., 1963, 4657.

71 - J. P. MOREL, Communication particulière.

72 - F. X. JARREAU, Q. KHUONG-HUU, B. TCHOUBAR et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1965, à paraître.

73 - F. X. JARREAU, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1963, 1861.

74 - F. X. JARREAU, Cl. MONNERET, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1964, 2155.

76 - D.E. EVANS, G.H.R. SUMMERS, J. Chem. Soc., 1957, 906.

77 - A. GAGNEUX, S. WINSTEIN, W.C. YOUNG, J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 5956.

77 - E.A. CHANDROSS, G. SMOLINSKY, Tetrahedron Lett., 1960, n° 13, 19.

78 - C.K. INGOLD, Structure & Mechanism in Organic Chemistry, New-York, 1953, p. 599 et 600.

79 - W. VETTER, P. LONGEVIALLE, Mme F. KHUONG-HUU-LAINE, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1963, 1324.

80 - Org. Reactions, vol. III, p. 327 (réaction de Schmidt).

81 - A. CAVE, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris 1962.

82 - Cl. SCHOPF, F. OECHSLER, Ann., 1936, 523, 25.
Cl. SCHOPF, F. BOSSERT, Diss. F. Bossert, T.H. Darmstadt 1948.

83 - B. WITKOP, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 2873.

84 - M.C. KLOETZEL, J.L. PINKUS, R.M. WASHBURN, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 4222.

J.H. BURCKHALTER, J.H. SHORT, J. Org. Chem., 1958, 23, 1279.

85 - G.G. EVANS, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 5230.

86 - T.H. WAGNER-JAUREGG, Angew. Chem, 1959, 71, 164.
R. GRIOT, T.H. WAGNER-JAUREGG, Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 121.

T.H. WAGNER-JAUREGG, Chem. Ber. , 1960, 93, 3036.

87 - V. CERNY, F. SORM, Col. Czech. Chem. Com., 1959, 24, 4015.

88 - F. BUZETTI, W. WICKI, J. KALVODA, O. JEGER, Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 388.

89 - a - M.-M. JANOT, F.X. JARREAU, M. TRUONG-HO, Q. KHUONG-HUU, R. GOUTAREL, C.R. Acad. Sci., Paris, 1964, 258, 2089.
- b - M.-M. JANOT, F.X. JARREAU, M. TRUONG-HO, Q. KHUONG-HUU, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1963, 1555.

90 - R.B. WOODWARD, W.E. DOERING, J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 860.

91 - H. FAVRE, B. MARINIER, Canad. J. Chem., 1958, 36, 429.

A. KASAL, V. CERNY et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Soc., 1962, 27, 2898.

92 - M.-M. JANOT, M. TRUONG-HO, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1963, 1977.

93 - M.-M. JANOT, X. LUSINCHI, R. GOUTAREL, Bull Chim., 1963, p. 1566.

94 - Q. KHUONG-HUU, J. YASSI, R. GOUTAREL, Bull. S Chim., 1963, p. 2486.

95 - J. VON BRAUN, Ann., 1931, 490, 100.

ooOoo

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

"BIOGENESE DES ALCALOIDES INDOLIQUES"

Vu et approuvé :

Paris, le 17 mars 1965

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

Vu

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE

AGEMP